

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fingolimod Mylan 0,5 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 0,5 mg fingolimodo (*fingolimodum*) (hidrochlorido pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė)

Rudai oranžinis nepermatomas dangtelis ir baltas nepermatomas korpusas, užrašas „MYLAN“ ir „FD 0.5“ ant dangtelio ir korpuso juodu rašalu. Dydis: maždaug 16 mm ilgio.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Fingolimod Mylan skirtas kaip ligos eigą modifikuojanti monoterapija itin aktyvios formos recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės gydymui šiems suaugusių pacientų ir 10 metų bei vyresnių vaikų grupėms:

- itin aktyvia ligos forma sergantiems pacientams, kuriems nepadedą visavertis ir tinkamas gydymo kursas bent vienu ligos eigą modifikuojančiu preparatu (išimtis ir informacija apie „išplovimo“ [šalinimo iš organizmo] periodus pateikiamos 4.4 ir 5.1 skyriuose).

arba

- sparčiai besivystančia sunkia recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze sergantiems pacientams, kurie patyrė 2 arba daugiau negalią sukeliančių paūmėjimų per vienerius metus, bei kuriems atlikus galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimą (MRT) nustatyta 1 arba daugiau gadolinį kaupiančių židinių arba reikšmingai padaugėjo T2 režime matomų židinių, lyginant su paskutiniu metu neseniai atliktu MRT tyrimu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turėtų skirti ir toliau tęsti išsėtinės sklerozės srityje patirties turintis gydytojas.

Dozavimas

Suaugusiesiems rekomenduojama fingolimodo dozė yra po vieną per burną vartojamą 0,5 mg kapsulę kartą per parą.

Vaikams (10 metų ir vyresniems) rekomenduojama dozė priklauso nuo kūno svorio:

- vaikams, kurių kūno svoris yra ≤ 40 kg: po vieną per burną vartojamą 0,25 mg kapsulę kartą per parą;
- vaikams, kurių kūno svoris yra > 40 kg: po vieną per burną vartojamą 0,5 mg kapsulę kartą per parą.

Vaikams, kuriems gydymas pradedamas 0,25 mg kapsulėmis ir kuriems vėliau kūno svoris stabiliai

viršija 40 kg, reikia pakeisti gydymą į 0,5 mg kapsules.

Keičiant gydymą iš 0,25 mg į 0,5 mg paros dozę, rekomenduojama pakartotinai laikytis tokių pat pirmosios dozės poveikio stebėjimo priemonių, kaip ir pradėdant gydymą.

0,25 mg stiprumo Fingolimod Mylan netiekiamas. Jei reikia tokios dozės, reikia skirti rinkoje esančių kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fingolimodo.

Vėl pradėjus vartoti vaistinio preparato rekomenduojamas toks pat paciento būklės stebėjimo pobūdis, kaip ir pradėdant vartoti pirmąją dozę, tais atvejais, kai gydymas buvo nutrauktas:

- vienai dienai ar ilgiau per pirmąsias 2 gydymo savaites.
- ilgiau kaip 7 dienoms per 3-iąją ir 4-ąją gydymo savaites.
- ilgiau kaip 2 savaitėms po pirmojo gydymo mėnesio.

Jeigu gydymas buvo nutrauktas trumpesniai laikui nei nurodyta anksčiau, gydymą reikia tęsti geriant kitą dozę, kaip įprasta (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Fingolimod Mylan reikia atsargiai vartoti 65 metų ir vyresniems pacientams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra inkstų sutrikimas

Pagrindinių išsėtine skleroze sergančių pacientų tyrimų metu fingolimodo poveikis nebuvo tirtas pacientams, kuriems buvo inkstų sutrikimas. Remiantis klinikinės farmakologijos tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės keisti nereikia.

Pacientams, kuriems yra kepenų sutrikimas

Fingolimod Mylan negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.3 skyrių). Nors pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės keisti nereikia, šiems pacientams pradėti vartoti vaistinio preparato reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Turima labai nedaug duomenų apie vaistinio preparato poveikį 10-12 metų vaikams (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Fingolimodo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 10 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas skirtas vartoti per burną.

Fingolimod Mylan galima vartoti su maistu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

Kapsules visada reikia nuryti nepažeistas, jų atidaryti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Imunodeficito sindromas.
- Pacientai, kuriems yra padidėjusi oportunistinių infekcijų pasireiškimo rizika, įskaitant pacientus, kuriems susilpnėjusi imuninė sistema (pavyzdžiui, tiems, kurie šiuo metu vartoja imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų ar kuriems susilpnėjusi imuninė sistema dėl anksčiau vartotų vaistinių preparatų).

- Ūminė aktyvi infekcija, aktyvi lėtinė infekcija (hepatitas, tuberkuliozė).
- Aktyvi vėžinė liga.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*).
- Pacientai, kurie per pastaruosius 6 mėnesius sirgo miokardo infarktu (MI), nestabilia krūtinės angina, insultu/praeinančiu smegenų išemijos priepuoliu (PSIP), dekompensuotu širdies nepakankamumu (reikalaujantis stacionaraus gydymo) arba Niujorko širdies asociacijos (NYHA) funkcinio pajėgumo III/IV funkcinės klasės širdies nepakankamumu (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, sergantys sunkia širdies aritmija, kuriems reikalingas antiaritminis gydymas Ia klasės ar III klasės antiaritminiais vaistiniaisiais preparatais (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kuriems yra antrojo laipsnio Mobitz II tipo atrioventrikulinė (AV) blokada ar trečiojo laipsnio AV blokada, arba sinusinio mazgo silpnumo sindromas, jei jie nenaudoja širdies stimulatoriaus (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kurių pradinis QTc intervalas yra ≥ 500 ms (žr. 4.4 skyrių).
- Nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingos kontracepcijos (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bradikardija

Gydymo paskyrimas sukelia laikiną širdies susitraukimų dažnio sumažėjimą ir taip pat gali būti susijęs su atrioventrikulinio laidumo sulėtėjimu, įskaitant pavienius laikinos, savaime praeinančios visiškos AV blokados pasireiškimo atvejus (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Po pirmosios vaistinio preparato dozės vartojimo širdies susitraukimų dažnis pradeda mažėti per vieną valandą, o stipriausias poveikis būna per 6 valandas. Šis poveikis po vaistinio preparato dozės vartojimo išlieka keletą dienų, tačiau paprastai būna silpnesnis, o per keletą savaičių paprastai išnyksta. Toliau tęsiant vaistinio preparato vartojimą, vidutinis širdies susitraukimų dažnis per vieną mėnesį grįžta į pradines reikšmes. Tačiau atskiriems pacientams iki pirmojo mėnesio pabaigos širdies susitraukimų dažnis gali negrįžti iki pradinių reikšmių. Širdies laidumo sutrikimai paprastai buvo laikini ir besimptomiai. Dėl jų pasireiškimo paprastai gydymo skirti nereikėjo, ir jie praeidavo per pirmąsias 24 vaistinio preparato vartojimo valandas. Prireikus fingolimodo sukeltą sumažėjusį širdies susitraukimų dažnį galima padidinti parenteriniu būdu skiriant atropino ar izoprenalino.

Prieš vartojant pirmąją Fingolimod Mylan dozę ir praėjus 6 valandoms po jos vartojimo visiems pacientams reikia užregistruoti elektrokardiogramą (EKG) bei išmatuoti kraujospūdį. 6 valandas visų pacientų būklę reikia stebėti dėl galimo bradikardijos požymių ir simptomų pasireiškimo, jiems kas valandą reikia matuoti širdies susitraukimų dažnį ir kraujospūdį. Šiuo 6 valandų trukmės laikotarpiu rekomenduojama registruoti nuolatinę (realaus laiko) EKG.

Pacientams keičiant gydymą iš 0,25 mg į 0,5 mg paros dozę, rekomenduojama laikytis tokių pat atsargumo priemonių, kaip ir pradėdant skirti pirmąją dozę.

Jeigu pavartojus vaistinio preparato dozę pasireiškusių su bradikardija susijusių simptomų, reikia pradėti taikyti tinkamas medicininės pagalbos priemones bei pacientų būklę toliau stebėti, kol simptomai išnyks. Jeigu būklės stebėjimo po pirmosios dozės vartojimo laikotarpiu pacientui prireikia skirti vaistinių preparatų, paciento būklę reikia toliau stebėti per naktį gydymo įstaigoje, o po antrosios Fingolimod Mylan dozės vartojimo reikia pakartotinai stebėti paciento būklę taip pat, kaip po pirmosios dozės vartojimo.

Jeigu širdies susitraukimų dažnis praėjus 6 valandoms po pirmosios vaistinio preparato dozės vartojimo yra mažiausias (tai gali rodyti, kad dar nėra pasireiškęs didžiausias farmakodinaminis poveikis širdies funkcijai), paciento būklę reikia toliau stebėti dar bent 2 valandas, kol širdies susitraukimų dažnis pradeda didėti. Be to, jeigu praėjus 6 valandoms širdies susitraukimų dažnis suaugusiems yra mažesnis kaip 45 kartai per minutę, 12 metų ir vyresniems vaikams yra mažesnis kaip 55 kartai per minutę, o 10-12 metų vaikams – mažesnis kaip 60 kartų per minutę, arba EKG registruojama naujai atsiradusi antrojo ar didesnio laipsnio AV blokada arba QTc intervalas yra

≥500 ms, paciento būklę reikia toliau stebėti (mažiausiai per naktį), kol simptomai išnyks. Jeigu bet kuriuo metu pasireikštų trečiojo laipsnio AV blokada, paciento būklę taip pat reikia toliau stebėti (mažiausiai per naktį).

Vėl pradėjus skirti gydymą fingolimodu gali pasikartoti poveikis širdies susitraukimų dažniui ir atrioventrikuliniam laidumui priklausomai nuo to, kuriam laikui buvo nutrauktas vaistinio preparato vartojimas ir kada tai įvyko nuo gydymo pradžios. Vėl pradėjus vartoti vaistinio preparato rekomenduojamas toks pat paciento būklės stebėjimo pobūdis, kaip ir pradėdant vartoti pirmąją dozę, tais atvejais, kai gydymas buvo nutrauktas (žr. 4.2 skyrių).

Gauta labai retų pranešimų apie T bangos inversijos atvejus suaugusiems pacientams, gydytiems fingolimodu. T bangos inversijos atveju, gydytojas turi įsitikinti, kad pacientui nėra susijusių miokardo išemijos požymių ar simptomų. Jei įtariama miokardo išemija, rekomenduojama pasikonsultuoti su kardiologu.

Kadangi vartojant vaistinio preparato gali pasireikšti sunkių širdies ritmo sutrikimų arba reikšminga bradikardija, Fingolimod Mylan negalima vartoti pacientams, kuriems yra sinoatrialinio laidumo blokada, kuriems anksčiau buvo simptomus sukėlus bradikardija, pasikartojančios sinkopės ar širdies sustojimas, taip pat tiems, kuriems reikšmingai pailgėjęs QT intervalas (QTc >470 ms [suaugusioms moterims], QTc >460 ms [mergaitėms ir paauglėms] arba >450 ms [suaugusiems vyrams, berniukams ir paaugliams]), arba yra nekontroliuojama hipertenzija ar sunki miego apnėja (taip pat žr. 4.3 skyrių). Šiems pacientams gydymo šiuo vaistiniu preparatu skyrimą galima svarstyti tik tais atvejais, kai manoma, jog laukiama nauda viršys galimą riziką, o prieš pradėdant vartoti vaistinio preparato reikia pasikonsultuoti su kardiologu dėl tinkamų būklės stebėjimo priemonių. Po vaistinio preparato vartojimo pradžios pacientų būklę rekomenduojama stebėti mažiausiai per naktį (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Fingolimodo poveikis nebuvo tirtas širdies ritmo sutrikimais sergantiems pacientams, kuriems reikia skirti gydymą Ia klasės (pvz., chinidinu, dizopiramidu) arba III klasės (pvz., amjodaronu, sotaloliu) antiaritminiais vaistiniais preparatais. Ia klasės ir III klasės antiaritminių vaistinių preparatų vartojimas buvo susijęs su *torsades de pointes* pasireiškimo atvejais pacientams, kuriems yra bradikardija (žr. 4.3 skyrių).

Yra nedaug fingolimodo skyrimo pacientams, kurie kartu vartoja beta adrenoblokatorių, širdies susitraukimų dažnį mažinančių kalcio kanalo blokatorių (pvz., verapamilio ar diltiazemo) arba kitų širdies susitraukimų dažnį galinčių mažinti medžiagų (pvz., ivabradino, digoksino, cholinesterazę slopinančių preparatų ar pilokarpino), patirties. Kadangi gydymo fingolimodu pradžia taip pat susijusi su sumažėjusio širdies susitraukimų dažnio pasireiškimu (taip pat žr. 4.8 skyriuje poskyrį „Bradikardija“), kartu vartojant šių medžiagų ir pradėdant skirti gydymą gali pasireikšti sunki bradikardija ir širdies laidumo blokada. Kadangi gali pasireikšti adityvus poveikis širdies susitraukimų dažniui, fingolimodo negalima pradėti skirti pacientams, kurie jau vartoja nurodytų medžiagų (taip pat žr. 4.5 skyrių). Šiems pacientams gydymo skyrimą galima svarstyti tik tais atvejais, kai manoma, jog laukiama nauda viršys galimą riziką. Jeigu svarstoma pradėti skirti gydymą, reikia pasikonsultuoti su kardiologu dėl gydymo keitimo į širdies susitraukimų dažnio nemažinančius vaistinius preparatus prieš pradėdant vartoti šio vaistinio preparato. Jeigu širdies susitraukimų dažnį mažinančio gydymo nutraukti negalima, reikia pasikonsultuoti su kardiologu dėl tinkamų būklės stebėjimo priemonių po pirmosios vaistinio preparato dozės vartojimo, taip pat pacientų būklę rekomenduojama stebėti mažiausiai per naktį (taip pat žr. 4.5 skyrių).

QT intervalas

Išsamaus vaistinio preparato poveikio QT intervalui tyrimo duomenimis, vartojant 1,25 mg arba 2,5 mg fingolimodo dozes ir nusistovėjus pusiausvyrinėms koncentracijoms, kai vis dar tęsėsi neigiamas chronotropinis vaistinio preparato poveikis, nustatytas pailgėjęs QTc intervalas, kurio viršutinė 90 % PI riba buvo ≤13,0 ms. Nenustatyta nuo fingolimodo dozės ar ekspozicijos priklausomo

ryšio su pailgėjusiu QTc intervalu. Nenustatyta su gydymu susijusių pastovių reikšmingų ribinių pailgėjusio QTc intervalo reikšmių, tiek absoliučių, tiek pokyčio nuo pradinių reikšmių, atvejų.

Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo išsėtine skleroze sergantys pacientai, duomenimis, nenustatyta kliniškai reikšmingo poveikio QTc intervalo pailgėjimui, tačiau į šiuos klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo padidėjusi QT intervalo pailgėjimo rizika.

Pacientams, kuriems yra atitinkamų rizikos veiksnių, pavyzdžiui, hipokalemija ar įgimtas QT intervalo pailgėjimas, geriausia vengti skirti QTc intervalą galinčių ilginti vaistinių preparatų.

Imunosupresinis poveikis

Fingolimodas sukelia imunosupresinį poveikį, dėl kurio atsiranda infekcijos pavojus pacientams, įskaitant oportunistines infekcijas, kurios gali būti mirtinos, ir padidina limfomų bei kitų piktybinių navikų, ypač odos, išsivystymo riziką. Gydytojai turi atidžiai stebėti pacientus, ypač tuos, kuriems yra gretutinės būklės ar žinomi veiksniai, pavyzdžiui, ankstesnis imunosupresinis gydymas. Jei įtariama ši rizika, gydytojas turi apsvarstyti gydymo nutraukimą kiekvienu konkrečiu atveju (taip pat žr. 4.4 skyriaus poskyrius „Infekcijos“ ir „Odos navikai“, bei 4.8 skyriaus poskyrį „Limfomos“).

Infekcijos

Pagrindinis farmakodinaminis fingolimodo poveikis yra nuo dozės priklausomas limfocitų skaičiaus sumažėjimas periferiniame kraujyje iki 20-30 % lyginant su pradine reikšme. Šis poveikis pasireiškia dėl grįžtamosios limfocitų sekvestracijos limfiniame audinyje (žr. 5.1 skyrių).

Prieš pradėdant skirti gydymą Fingolimod Mylan, gydytojui reikėtų žinoti neseniai (t. y., iki 6 mėnesių laikotarpiu arba po ankstesniojo gydymo nutraukimo) atlikto bendrojo kraujo tyrimo (BKT) rezultatus. Gydymo metu (po 3 mėnesių ir vėliau bent kartą per metus) bei pasireiškus infekcijos požymiams, taip pat rekomenduojama reguliariai atlikti BKT. Jeigu pakartotinai tiriant nustatoma, kad absoliutus limfocitų skaičius yra $<0,2 \times 10^9/l$, gydymą reikėtų nutraukti iki limfocitų skaičius atsistatys (kadangi klinikinių tyrimų metu fingolimodo vartojimas būdavo nutraukiamas, jeigu pacientams absoliutus limfocitų skaičius būdavo $<0,2 \times 10^9/l$).

Gydymo Fingolimod Mylan pradžia reikia atidėti sunkia aktyvia infekcija sergantiems pacientams iki tol, kol jie pasveiks.

Dėl Fingolimod Mylan sukeliama poveikio imuninei sistemai gali padidėti infekcijų pasireiškimo rizika, įskaitant oportunistines infekcijas (žr. 4.8 skyrių). Vaistinio preparato vartojimo metu pacientams, kuriems pasireiškia infekcijos simptomų, reikia taikyti veiksmingus diagnozės nustatymo ir gydymo būdus. Vertinant pacientą, kuriam įtariama pavojinga infekcija, reikia kreiptis į gydytoją, turintį patirties gydant infekcijas. Pacientams reikia nurodyti, kad gydymo metu nedelsiant praneštų savo gydytojui apie infekcijos simptomus.

Jeigu pacientui pasireiškia sunki infekcija, reikia apsvarstyti laikino Fingolimod Mylan vartojimo nutraukimo galimybę, o prieš vėl pradėdant vartoti vaistinio preparato reikia apsvarstyti gydymo naudą ir riziką.

Nutraukus vaistinio preparato vartojimą fingolimodo šalinimas gali trukti iki dviejų mėnesių, todėl visą šį laikotarpį reikia toliau atidžiai stebėti dėl infekcijos pasireiškimo. Pacientams reikia nurodyti, kad praneštų apie pasireiškusius infekcijos simptomus dar iki 2 mėnesių po fingolimodo vartojimo nutraukimo.

Herpes viruso sukelta infekcija

Gydymo fingolimodu metu pasireiškė sunkių, gyvybei pavojingų, o kartais ir mirtinų encefalito, meningito ar meningoencefalito atvejų, kuriuos sukėlė paprastosios pūslelinės (*herpes simplex*) ir

varicella zoster virusai. Jei pasireiškia herpinis encefalitas, meningitas arba meningoencefalitas, fingolimodo vartojimą reikia nutraukti ir skirti atitinkamą infekcijos gydymą.

Prieš pradėdant skirti gydymą Fingolimod Mylan, reikia iširti pacientų imunitetą prieš vėjaraupius. Pacientams, kuriems sveikatos priežiūros specialistai nėra patvirtinę persirgtų vėjaraupių arba kuriems nėra dokumentuotas visas vakcinacijos nuo vėjaraupių kursas, prieš pradėdant skirti šį vaistinį preparatą rekomenduojama iširti antikūnus prieš *varicella zoster* virusą (VZV). Pacientus, kuriems šių antikūnų nenustatoma, prieš paskiriant gydymą fingolimodu rekomenduojama paskiepyti visu vakcinosis nuo vėjaraupių kursu (žr. 4.8 skyrių). Fingolimodo vartojimo pradžią reikia atidėti vienam mėnesiui, kad pasireikštų visas vakcinacijos poveikis.

Kriptokokų sukeltas meningitas

Vaistinį preparatą pateikus į rinką buvo pranešta apie kriptokokų sukeltą meningitą (grybelinės infekcijos) atvejus, kartais mirtinus, pasireiškusius praėjus maždaug 2-3 metams nuo gydymo pradžios, nors tiksli gydymo trukmės įtaka nežinoma (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kurių ligos simptomai ir požymiai atitinka kriptokokų sukeltą meningitą (pvz., galvos skausmas lydintis psichikos pokyčių, tokių kaip sumišimo, haliucinacijų, ir/ar asmenybės pokyčių), turėtų būti atliktas greitas diagnostinis įvertinimas. Jei diagnozuojamas kriptokokų sukeltas meningitas, fingolimodo vartojimas turėtų būti sustabdytas ir pradėtas tinkamas gydymas. Turėtų būti konsultuojamasi su kelių sričių specialistais (t.y., infekcinių ligų specialistu), jeigu nusprendžiama iš naujo skirti fingolimodo.

Progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL)

Po vaistinio preparato registracijos gydant fingolimodu, buvo gauta pranešimų apie PDL atvejus (žr. 4.8 skyrių). Tai yra John Cunningham viruso (JCV) sukeliama oportunistinė infekcija, kuri gali baigtis mirtimi arba sukelti sunkią negalią. PDL atvejų pasireiškė praėjus maždaug 2-3 metams nuo monoterapijos pradžios, kai anksčiau nebuvo skirta natalizumabo. Nors atrodo, kad tikėtina rizika didėja ilgainiui kumuliuojantis ekspozicijai, tiksli gydymo trukmės įtaka nežinoma. Papildomų PDL atvejų pasireiškė pacientams, anksčiau gydytiems natalizumabu, kurio vartojimo ryšys su PDL yra žinomas. PDL gali atsirasti tik esant JCV infekcijai. Jei atliekami JCV nustatymo mėginiai, reikia atsižvelgti į tai, kad limfopenijos įtaka antikūnų prieš JCV testavimo tikslumui nebuvo tirta fingolimodu gydytiems pacientams. Taip pat reikia pažymėti, kad neigiamas antikūnų prieš JCV tyrimo rezultatas neužkerta kelio vėlesnėms JCV infekcijos galimybėms. Prieš pradėdant gydymą fingolimodu, reikia turėti pradinį (ne senesnę kaip 3 mėnesių) MRT, kad galima būtų palyginti informaciją. MRT pokyčių jau gali būti pastebima prieš pasireiškiant klinikiniams požymiams ar simptomams. Įprasto MRT tyrimo metu (pagal nacionalines ir vietines rekomendacijas), gydytojai turėtų atkreipti dėmesį į PDL pažeidimus. MRT gali būti atliekama dažniau pacientams, kuriems yra padidėjusi PDL rizika. Fingolimodo vartojusiems pacientams buvo nustatyta besimptomų PDL atvejų, remiantis MRT pokyčiais ir teigiamu JCV DNR tyrimo smegenų skystyje rodmeniu. Jei įtariama PDL, siekiant patikslinti diagnozę reikia atlikti MRT ir laikinai nutraukti gydymą, kol bus atmeta PDL diagnozė.

Žmogaus papilomos viruso sukelta infekcija

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gydant fingolimodu, buvo gauta pranešimų apie žmogaus papilomos viruso (ŽPV) sukeltos infekcijos, įskaitant papilomas, displazijas, karpus ir su ŽPV susijusio vėžio, atvejus. Dėl imuninę sistemą slopinančių fingolimodo savybių, vakcinacijos nuo ŽPV paskyrimą reikėtų svarstyti prieš pradėdant gydymą, atsižvelgiant į skiepijimo rekomendacijas. Laikantis įprastos klinikinės praktikos, rekomenduojama patikra nuo vėžio, įskaitant *Pap* testo atlikimą.

Tinklainės geltonosios dėmės edema

Tinklainės geltonosios dėmės edemos kartu su regos sutrikimo simptomais ar be jų pasireiškimo atvejų pranešta 0,5 % fingolimodo 0,5 mg gydytų pacientų; jų daugiausia pasireiškėdavo pirmaisiais 3-4 vaistinio preparato vartojimo mėnesiais (žr. 4.8 skyrių). Todėl praėjus 3-4 mėnesiams nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios, rekomenduojama iširti akis. Jeigu vaistinio preparato vartojantis pacientas bet kuriuo metu pasiskundžia regos sutrikimu, reikia iširti akių dugną, įskaitant ir geltonąją dėmę.

Pacientams, kurie anksčiau sirgo uveitu, ir tiems, kurie serga cukriniu diabetu, yra padidėjusi tinklainės geltonosios dėmės edemos pasireiškimo rizika (žr. 4.8 skyrių). Fingolimodo poveikis nebuvo tirtas išsėtine skleroze ir kartu cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Išsėtine skleroze sergantiems pacientams, kurie kartu serga cukriniu diabetu arba anksčiau sirgo uveitu, rekomenduojama ištirti akis prieš pradėdant gydymą fingolimodu bei vėliau kartotinai atlikti šiuos tyrimus vaistinio preparato vartojimo metu.

Pacientams, kuriems pasireiškė tinklainės geltonosios dėmės edema, tolesnis gydymas nebuvo ištirtas. Jeigu pacientui išsivysto geltonosios dėmės edema, Fingolimod Mylan vartojimą rekomenduojama nutraukti. Apsisprendžiant, ar regresavus geltonosios dėmės edemai vėl pradėti gydymą, ar jo neskirti, reikia atsižvelgti į galimą gydymo naudą ir riziką kiekvienam pacientui atskirai.

Kepenų pažeidimai

Gauta pranešimų apie išsėtine skleroze sergantiems ir fingolimodo vartojusiems pacientams nustatytą padidėjusį kepenų fermentų, ypač alanino aminotransaminazės (ALT), taip pat ir gama-gliutamiltransferazės (GGT) bei aspartato transaminazės (AST), aktyvumą. Taip pat gauta pranešimų apie kai kuriuos ūminio kepenų nepakankamumo, kai reikalinga kepenų transplantacija, ir kliniškai reikšmingus kepenų pažeidimo atvejus. Kepenų pažeidimo požymiai, įskaitant padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą kraujo serume ir padidėjusį bendrą bilirubino koncentraciją, atsirado jau po dešimties dienų po pirmosios dozės pavartojimo, taip pat buvo pastebėti po ilgesnio vaistinio preparato vartojimo. Klinikinių tyrimų metu 3 kartus ir daugiau virš viršutinės normos ribos (VNR) padidėjęs ALT aktyvumas nustatytas 8,0 % fingolimodo 0,5 mg gydytų suaugusių pacientų, lyginant su 1,9 % placebo grupės pacientų. 5 kartus virš VNR padidėjęs ALT aktyvumas nustatytas 1,8 % fingolimodo vartojusių pacientų ir 0,9 % placebo grupės pacientų. Klinikinių tyrimų metu gydymas buvo nutrauktas tuomet, jeigu šie aktyvumai padidėjo daugiau kaip 5 kartus virš VNR. Atnaujinus vaistinio preparato vartojimą, kai kuriems pacientams kepenų transaminazių aktyvumai vėl padidėjo, tai patvirtina šio sutrikimo ryšį su fingolimodo vartojimu. Klinikinių tyrimų metu transaminazių aktyvumai padidėjo bet kuriuo tyrimo metu, nors dažniausiai tai atsitiko per pirmuosius 12 mėnesių. Nutraukus gydymą, transaminazių aktyvumai serume tapo normalūs per maždaug 2 mėnesius.

Fingolimodo poveikis nebuvo tirtas pacientams, kuriems iki tyrimo pradžios jau buvo sunkus kepenų pažeidimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), todėl šiems pacientams vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Dėl imuninę sistemą slopinančių fingolimodo savybių aktyviu virusiniu hepatitu sergantiems pacientams vaistinio preparato vartojimo pradžią reikėtų atidėti iki tol, kol jie pasveiks.

Prieš pradėdant gydyti reikia žinoti neseniai (t. y., per paskutiniuosius 6 mėnesius) atliktų transaminazių aktyvumo ir bilirubino koncentracijos tyrimų rezultatus. Tais atvejais, kai klinikinių simptomų nepasireiškia, kepenų transaminazių aktyvumo ir bilirubino koncentraciją serume reikia tirti praėjus 1, 3, 6, 9 ir 12 mėnesių nuo gydymo pradžios bei reguliariai vėliau iki 2 mėnesių po fingolimodo vartojimo nutraukimo. Nesant klinikinių simptomų, jeigu kepenų transaminazių aktyvumai padidėja daugiau kaip 3, bet mažiau kaip 5 kartus virš VNR, nesant padidėjusiai bilirubino koncentracijai serume, jas tirti reikia dažniau, taip pat kartu reikia ištirti bilirubino koncentraciją ir šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumą serume, siekiant nustatyti, ar jos toliau didėja, ir nustatyti, ar yra alternatyvi kepenų funkcijos sutrikimo etiologija. Jeigu kepenų transaminazių aktyvumai padidėja bent 5 kartus virš VNR arba mažiausiai 3 kartus virš VNR ir yra susiję su bet koku bilirubino koncentracijos padidėjimu serume, gydymą reikia nutraukti. Reikia tęsti kepenų funkcijos rodiklių stebėjimą. Jeigu serumo lygis normalizuojasi (įskaitant atvejus, kai nustatoma alternatyvi kepenų funkcijos pažeidimo priežastis), fingolimodo vartojimą galima atnaujinti, kruopščiai įvertinus naudos ir rizikos santykį pacientui.

Pacientams, kuriems atsiranda kepenų funkcijos sutrikimą rodančių simptomų, pavyzdžiui, nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, nuovargis, apetito nebuvimas ar gelta ir (arba) patamsėjęs šlapimas, reikia nedelsiant ištirti kepenų fermentų aktyvumus ir bilirubino koncentraciją;

jeigu patvirtinamas reikšmingas kepenų pažeidimas gydymą reikia nutraukti. Gydymas negali būti atnaujintas, išskyrus atvejus, kai bus nustatyta patikima alternatyvi kepenų pažeidimo požymių ir simptomų etiologija.

Nors nėra duomenų, įrodančių, kad pacientams, kuriems jau anksčiau buvo kepenų sutrikimų, padidėjusi rizika fingolimodo vartojimo metu pasireikšti kepenų funkcijos tyrimų rezultatų padidėjimui, tačiau pacientams, kuriems anksčiau buvo reikšminga kepenų liga, reikia imtis atsargumo priemonių.

Poveikis kraujospūdžiui

Nekontroliuojama vaistiniaisiais preparatais hipertenzija sergantys pacientai nebuvo įtraukiami į klinikinius vaistinio preparato tyrimus prieš vaistinio preparato pateikimą į rinką; todėl Fingolimod Mylan reikia ypatingai atsargiai vartoti nekontroliuojama hipertenzija sergantiems pacientams.

Išsėtine skleroze (IS) sergančių pacientų klinikinių tyrimų metu fingolimodo 0,5 mg vartojusiems pacientams sistolinis kraujospūdis vidutiniškai padidėjo maždaug 3 mmHg, o diastolinis kraujospūdis – maždaug 1 mmHg. Padidėjęs kraujospūdis pirmą kartą buvo nustatytas praėjus maždaug 1 mėnesiui nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios ir tokiu išliko tęsiant gydymą. Dviejų metų trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo metu gauta pranešimų apie hipertenzijos, kaip nepageidaujamo reiškinio, atvejus 6,5 % fingolimodo 0,5 mg vartojusių pacientų ir 3,3 % placebo grupės pacientų. Todėl gydymo metu reikia reguliariai matuoti kraujospūdį.

Poveikis kvėpavimo sistemai

Fingolimodo vartojantiems pacientams pradedant pirmuoju vaistinio preparato vartojimo mėnesiu pastebėtos nedaug sumažėjusios forsuito iškvėpimo tūrio (angl. *forced expiratory volume* – FEV₁) ir anglies monoksido difuzijos talpos (angl. *diffusion capacity for carbon monoxide* – DLCO) reikšmės, poveikis priklausė nuo vaistinio preparato dozės ir išliko stabilus toliau tęsiant vaistinio preparato vartojimą. Jį reikia atsargiai vartoti sunkia kvėpavimo sistemos liga, plaučių fibroze ir lėtine obstrukcine plaučių liga sergantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

Klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui esant rinkoje nustatyta retų UGES pasireiškimo atvejų 0,5 mg vaistinio preparato dozę vartojusiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Pranešta apie pasireiškusių simptomus įskaitant: staiga prasidėjusį stiprų galvos skausmą, pykinimą, vėmimas, sutrikusią sąmonę, regos sutrikimus ir traukulius. UGES simptomai paprastai yra grįžtami, tačiau gali išsivystyti iki išeminio insulto ar galvos smegenų kraujosruvos. Uždelsus nustatyti diagnozę ir paskirti gydymą, gali atsirasti negrįžtamų neurologinių pasekmių. Įtarus UGES pasireiškimą, Fingolimod Mylan vartojimą reikia nutraukti.

Ankstesnis gydymas imuninę sistemą slopinančiais arba imunomoduliuojančiais preparatais

Tyrimų, skirtų įvertinti fingolimodo veiksmingumą ir saugumą pacientams pakeitus gydymą iš teriflunomido, dimetilfumarato ar alemtuzumabo, neatlikta. Pacientams keičiant gydymą kitu ligos eigą modifikuojančiu vaistiniu preparatu į gydymą fingolimodu, būtina atsižvelgti į anksčiau vartoto vaistinio preparato pusinės eliminacijos laiką ir veikimo mechanizmą, kad būtų išvengta adityvaus poveikio imuninei sistemai ir tuo pačiu sumažinta ligos suaktyvėjimo rizika. Prieš pradedant skirti Fingolimod Mylan rekomenduojama atlikti bendrąjį kraujo tyrimą (BKT), kad būtų įsitikinta, jog ankstesniojo gydymo poveikis imuninei sistemai (t. y., citopenija) išnyko.

Fingolimod Mylan paprastai galima paskirti vartoti iš karto po gydymo interferonu ir glatiramero acetatu nutraukimo.

Jeigu vartota dimetilfumarato, išplovimo (šalinimo iš organizmo) periodas turi būti pakankamas, kad BKT rodikliai atsistatytų prieš pradedant skirti gydymą.

Nutraukus natalizumabo vartojimą, dėl ilgo pusinės eliminacijos laikotarpio šio vaistinio preparato eliminacija paprastai užtrunka iki 2-3 mėnesių. Teriflunomidas iš kraujo plazmos taip pat eliminuojamas lėtai. Netaikant pagreitintos eliminacijos procedūrų, teriflunomido klirensas iš plazmos gali trukti nuo keleto mėnesių iki 2 metų. Rekomenduojama skirti pagreitintos eliminacijos procedūras, kaip nurodyta teriflunomido preparato charakteristikų santraukoje, arba kitu atveju išplovimo (šalinimo iš organizmo) periodas turėtų būti ne trumpesnis kaip 3,5 mėnesio. Pacientams keičiant gydymą natalizumabu ar teriflunomidu į gydymą fingolimodu, dėl galimo bendro poveikio imuninei sistemai būtina laikytis atsargumo priemonių.

Alemtuzumabui būdingas stiprus ir ilgalaikis imuninę sistemą slopinantis poveikis. Kadangi tikroji šio poveikio trukmė nežinoma, nutraukus gydymą alemtuzumabu pradėti skirti gydymą fingolimodu nerekomenduojama, nebent atskiram pacientui šio gydymo nauda aiškiai viršija riziką.

Sprendimas paskirti ilgalaikį gretutinį gydymą kortikosteroidais turi būti priimtas tik atidžiai apsvarsčius.

Skyrimas kartu su stipriais CYP450 induktoriais

Fingolimodo kartu su stipriais CYP450 induktoriais reikia skirti atsargiai. Nerekomenduojama skirti kartu su jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Piktybiniai navikai

Odos piktybiniai navikai

Gauta pranešimų apie pamatinių (bazalinių) ląstelių karcinomos (PLK) ir kitų odos navikų, įskaitant piktybinę melanomą, plokščiųjų ląstelių karcinomą, Kapoši (*Kaposi*) sarkomą ir Merkel ląstelių karcinomą, atvejus pacientams, vartojantiems fingolimodą (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti odos pažeidimus ir rekomenduojamas medicininis odos įvertinimas vizito metu, ir tuomet kas 6-12 mėnesių, o vėliau mažiausiai kartą per metus, atsižvelgiant į klinikines aplinkybes. Pasireiškus įtartiniams pažeidimams, pacientui būtina dermatologo konsultacija.

Kadangi yra galima piktybinių odos navikų rizika, pacientus, vartojančius fingolimodo, reikia įspėti saugotis saulės spindulių poveikio. Šiems pacientams negali būti skirta fototerapija UVB spinduliais arba fotochemoterapija (PUVA).

Limfomos

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką nustatyta limfomos pasireiškimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Buvo nustatyta heterogeniškų atvejų pagal limfomos pobūdį, daugiausia pasireiškė ne Hodžkino limfoma, įskaitant ir B ląstelių bei T ląstelių limfomas. Pastebėta odos T ląstelių limfomos (*mycosis fungoides*) atvejų. Taip pat nustatytas mirtį lėmęs Epstein-Baro [angl. *Epstein-Barr* virusui (EBV)] teigiamos B ląstelių limfomos atvejis. Jeigu įtariama limfoma, gydymą reikia nutraukti.

Vaisingos moterys

Dėl galimo pavojaus vaisiui, fingolimodo draudžiama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingos kontracepcijos. Prieš skiriant gydymą vaisingoms moterims reikia paaiškinti apie šią riziką vaisiui, būtina įsitikinti, kad joms atlikto nėštumo testo rezultatas yra neigiamas, taip pat jas reikia informuoti apie būtinybę naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę gydymo metu ir dar 2 mėnesius po gydymo pabaigos (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius bei mokomojoje medžiagoje).

Tumefaktinės pažaidos

Vaistinį preparatą pateikus į rinką buvo gauta retų pranešimų apie tumefaktinių pažaidų atvejus,

susijusius su IS paūmėjimu. Pasireiškus sunkiems ligos recidyvo atvejams, reikia atlikti MRT tyrimą, kad būtų galima atmesti tumefaktines pažeidas. Gydytojas turi apsvarstyti gydymo nutraukimą kiekvienu konkrečiu atveju, atsižvelgdamas į galimą gydymo naudą ir riziką kiekvienam pacientui atskirai.

Ligos aktyvumo sugrįžimas (atsinaujinimas) nutraukus gydymą fingolimodu

Vaistinių preparatą pateikus į rinką, keletui pacientų, kurie nutraukė fingolimodo vartojimą, retai pasireiškė sunkus ligos paūmėjimas. Jis dažniausiai pasireiškė per 12 savaičių po fingolimodo vartojimo pabaigos, tačiau buvo gauta pranešimų apie šį reiškinį iki 24 savaičių po gydymo nutraukimo. Todėl gydymą reikia nutraukti atsargiai. Jei manoma, kad būtina nutraukti fingolimodo vartojimą, turi būti įvertinta ypač didelio ligos aktyvumo pasikartojimo galimybė, o pacientai turi būti stebimi, ar jiems nepasireiškė atitinkami ligos požymiai ir simptomai, bei prireikus turi būti pradėtas reikiamas gydymas (žr. toliau „Gydymo nutraukimas“).

Gydymo nutraukimas

Jeigu priimamas sprendimas nutraukti gydymą Fingolimod Mylan, tam, kad fingolimodas būtų pašalinamas iš kraujotakos, vaistinio preparato būtina nevertoti 6 savaites (šis laikas pagrįstas pusinės eliminacijos laiku) (žr. 5.2 skyrių). Daugeliui pacientų limfocitų skaičius palaipsniui tampa normalus per 1-2 mėnesius po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo (žr. 5.1 skyrių), tačiau kai kuriems pacientams visiškas atsistatymas gali užtrukti žymiai ilgiau. Šiuo laikotarpiu pradėjus skirti kitų vaistinių preparatų, kartu pasireiškė ir fingolimodo poveikis. Netrukus po Fingolimod Mylan vartojimo nutraukimo pradėjus skirti imunosupresantų, gali pasireikšti adityvus poveikis imuninei sistemai, todėl reikia laikytis atsargumo priemonių.

Taip pat reikia laikytis atsargumo priemonių pacientams, kuriems nutrauktas gydymas, dėl ligos atsinaujinimo pavojaus (žr. anksčiau „Ligos aktyvumo sugrįžimas (atsinaujinimas) nutraukus gydymą fingolimodu“). Jei Fingolimod Mylan vartojimą būtina nutraukti, šiuo laikotarpiu pacientai turi būti stebimi dėl galimų ligos atsinaujinimo požymių.

Serologinių tyrimų rezultatų netikslumas

Kadangi fingolimodas mažina limfocitų skaičių kraujyje dėl jų persiskirstymo antriniuose limfoidiniuose organuose, Fingolimod Mylan vartojantiems pacientams limfocitų skaičiaus nustatymas periferiniame kraujyje negali būti naudojamas vertinant limfocitų tipų pokyčius. Laboratoriniams tyrimams, kai reikia analizuoti cirkuliuojančias mononuklearines ląsteles, atlikti būtina paimti didesnę kraujo kiekį, kadangi yra sumažėjęs cirkuliuojančių limfocitų skaičius.

Vaikų populiacija

Saugumo savybių pobūdis vaikams yra panašus į nustatytąjį suaugusiesiems, todėl suaugusiesiems nurodyti išpėjimai ir atsargumo priemonės taip pat taikomi vaikams.

Skiriant Fingolimod Mylan vaikams ypatingai svarbu atsižvelgti į toliau nurodytus išpėjimus:

- skiriant pirmąją dozę reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. anksčiau poskyrį „Bradikardija“). Pacientams keičiant gydymą iš 0,25 mg į 0,5 mg paros dozę, rekomenduojama laikytis tokių pat atsargumo priemonių, kaip ir pradėdant skirti pirmąją dozę;
- kontroliuojamojo vaikų tyrimo D2311 metu nustatyta traukulių, nerimo, prislėgtos nuotaikos ir depresijos atvejų, kurių pasireiškimo dažnis fingolimodo vartojusiems pacientams buvo didesnis nei vartojusiems interferono beta-1a. Šiam pacientų pogrupiui reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.8 skyriaus poskyrį „Vaikų populiacija“);
- Fingolimodo vartojusiems vaikams pastebėta izoliuotai nedaug padidėjusio bilirubino kiekio atvejų;
- rekomenduojama, kad prieš paskiriant gydymą Fingolimod Mylan vaikams būtų užbaigtas visas imunizacijos planas pagal galiojančias imunizacijos gaires (žr. anksčiau poskyrį „Infekcijos“);

- turima labai nedaug duomenų apie vaistinio preparato poveikį 10-12 metų vaikams, sveriantiesiems mažiau kaip 40 kg arba tiems, kurių lytinio brendimo stadija pagal Tanner yra < 2 (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Šių pogrupių pacientams reikia laikytis atsargumo priemonių, kadangi turima labai nedaug klinikinio tyrimo duomenų;
- ilgalaikio vartojimo saugumo duomenų vaikų populiacijai nėra.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Priešvėžiniai, imuninę sistemą moduluojantys ar ją slopinantys vaistiniai preparatai

Kartu vartoti priešvėžinių, imuninę sistemą moduluojančių ar ją slopinančių vaistinių preparatų negalima dėl adityvaus poveikio imuninei sistemai rizikos (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Taip pat reikia laikytis atsargumo priemonių pacientams keičiant ankstesnį gydymą vaistiniais preparatais, turinčiais ilgą poveikį imuninei sistemai, pavyzdžiui, natalizumabu, teriflunomidu ar mitoksantronu (žr. 4.4 skyrių). Klinikinių išsėtine skleroze sergančių pacientų tyrimų duomenimis, kartu skiriamas ligos atkryčių gydymas trumpu kortikosteroidų kursu nebuvo susijęs su padidėjusia infekcijų pasireiškimo rizika.

Vakcinavimas

Fingolimod Mylan vartojimo metu ir dar iki dviejų mėnesių po to vakcinavimas gali būti mažiau veiksmingas. Gyvų susilpnintų vakcinų vartojimas gali kelti infekcijų riziką, todėl reikėtų vengti jų vartoti (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Bradikardiją sukeliančios medžiagos

Fingolimodo poveikis buvo tirtas jo skiriant kartu su atenololiu ir diltiazemu. Kai vaistinių preparatų sąveikos tyrimo su sveikais savanoriais metu buvo vartojamas kartu su atenololiu, fingolimodo vartojimo pradžioje papildomai 15 % sumažėjo širdies susitraukimų dažnis, vaistinio preparato vartojant kartu su diltiazemu tokio poveikio nepastebėta. Dėl galimo adityvaus poveikio širdies susitraukimų dažniui Fingolimod Mylan negalima pradėti skirti pacientams, kurie vartoja beta adrenoblokatorių ar kitų širdies susitraukimų dažnį galinčių mažinti medžiagų, pvz., Ia ir III klasių antiaritminių vaistinių preparatų, kalcio kanalo blokatorių (pvz., verapamilio ar diltiazemo), ivabradino, digoksino, cholinesterazę slopinančių preparatų ar pilokarpino (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Jeigu svarstoma pradėti skirti gydymą šiuo vaistiniu preparatu šiems pacientams, reikia pasikonsultuoti su kardiologu dėl gydymo keitimo į širdies susitraukimų dažnio nemažinančius vaistinius preparatus arba dėl tinkamų būklės stebėjimo priemonių pradedant vartoti Fingolimod Mylan; jeigu širdies susitraukimų dažnį mažinančių vaistinių preparatų vartojimo nutraukti negalima, pacientų būklę rekomenduojama stebėti mažiausiai per naktį.

Farmakokinetinė kitų vartojamų medžiagų įtaka fingolimodo poveikiui

Fingolimodas daugiausia metabolizuojamas CYP4F2 izofermento. Kiti fermentai, pavyzdžiui, CYP3A4, taip pat gali prisidėti prie vaistinio preparato metabolizmo, ypatingai tais atvejais, kai stipriai indukuojamas CYP3A4. Nesitikima, kad stiprūs transporto baltymų inhibitoriai darytų įtaką fingolimodo metabolizmui. Skiriant kartu su ketokonazolu, dėl pasireiškiančio CYP4F2 izofermento slopinimo 1,7 karto padidėjo fingolimodo ir fingolimodo fosfato ekspozicija (AUC rodiklis). Vaistinio preparato reikia atsargiai skirti kartu su medžiagomis, kurios gali slopinti CYP3A4 fermentą (proteazių inhibitoriais, azolo grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, kai kuriais makrolidų grupės antibiotikais, pavyzdžiui, klaritromicinu ar telitromicinu).

Vartojant po 600 mg du kartus per parą karbamazepino dozę bei nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai ir kartu paskyrus vieną 2 mg fingolimodo dozę, pastarojo vaistinio preparato bei jo metabolitų AUC rodikliai sumažėjo maždaug 40 %. Skiriant kartu kitų stiprių CYP3A4 izofermento induktorių, pavyzdžiui, rifampicino, fenobarbitalio, fenitoino, efavireno ir jonažolės preparatų,

fiingolimodo ir jo metabolitų AUC rodikliai gali sumažėti mažiausiai tokiu pat santykiu. Kadangi tai gali sumažinti fiingolimodo veiksmingumą, minėtų vaistinių preparatų kartu reikia skirti atsargiai. Tačiau skirti kartu su jonažolės preparatais nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė fiingolimodo įtaka kitų medžiagų poveikiui

Mažai tikėtina, kad fiingolimodas sąveikautų su medžiagomis, kurios daugiausia metabolizuojamos CYP450 fermentų arba kurios yra svarbiausių transporto baltymų substratais.

Fiingolimodo vartojimas kartu su ciklosporinu nesukėlė kokių nors ciklosporino ar fiingolimodo ekspozicijų pokyčių. Todėl nesitikima, kad fiingolimodas keistų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratais, farmakokinetiką.

Fiingolimodo vartojimas kartu su geriamaisiais kontraceptikais (etinilestradioliu ir levonorgestreliu) nesukėlė kokių nors geriamųjų kontraceptikų ekspozicijos pokyčių. Sąveikos tyrimų su geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra kitų progestagenų, neatlikta, tačiau fiingolimodo poveikio šių kontraceptikų ekspozicijai nesitikima.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir moterų kontracepcija

Fiingolimodo negalima vartoti vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingos kontracepcijos (žr. 4.3 skyrių). Todėl prieš skiriant gydymą vaisingoms moterims, būtina įsitikinti, kad joms atlikto nėštumo testo rezultatas yra neigiamas, ir joms reikia paaiškinti dėl rimtos rizikos vaisiui. Vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę fiingolimodo vartojimo metu ir dar 2 mėnesius po gydymo pabaigos, kadangi nutraukus fiingolimodo vartojimą, prireikia maždaug 2 mėnesių po gydymo pabaigos, kol jis pašalinamas iš organizmo (žr. 4.4 skyrių).

Specialiosios priemonės taip pat įtrauktos į mokomąją medžiagą. Šias priemones būtina įgyvendinti prieš paskiriant fiingolimodo pacientėms moterims ir jų gydymo metu.

Nutraukus gydymą fiingolimodu dėl nėštumo planavimo, reikia įvertinti ligos aktyvumo atsinaujinimo galimybę (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Remiantis vaistinio preparato skyrimo žmonėms patirtimi, po vaistinio preparato pateikimo į rinką surinkti duomenys rodo, kad fiingolimodo vartojimas nėštumo metu susijęs su 2 kartais padidėjusia sunkių formavimosi ydų rizika, lyginant su nustatytu šių formavimosi ydų dažniu bendrojoje populiacijoje (kuris yra 2-3 %; EUROCAT duomenys).

Dažniausiai nustatyti toliau nurodytos sunkio formavimosi ydos:

- įgimta širdies yda, pavyzdžiui, prieširdžių ir skilvelių pertvaros defektai, *Falot* tetradą;
- inkstų formavimosi ydos;
- skeleto raumenų formavimosi ydos.

Duomenų apie fiingolimodo poveikį gimdymo veiklai nėra.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant vaisiais žūtį ir organų defektų susidarymą, ypač išlikusį arterinį lataką ir skilvelių pertvaros defektą (žr. 5.3 skyrių). Be to, nustatyta, kad fiingolimodo veikiamas receptorių (sfingozino 1 fosfato receptorių) svarbus kraujagyslių formavimuisi embriogenezės metu.

Taigi, fiingolimodo draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Jo vartojimą reikia nutraukti likus 2 mėnesiams iki nėštumo planavimo (žr. 4.4 skyrių). Jeigu moteris pastoja gydymosi metu,

fingolimodo vartojimą būtina nutraukti. Moterį reikia informuoti apie gydymo keliamo žalingo poveikio vaisiui riziką, taip pat reikia atlikti tyrimus ultragarsu.

Žindymas

Fingolimodo išsiskiria į gyvūnų, kuriems vaistinio preparato skiriama žindymo metu, pieną (žr. 5.3 skyrių). Kadangi gali pasireikšti sunkios nepageidaujamos fingolimodo reakcijos žindomiems kūdikiams, Fingolimod Mylan vartojančios moterys neturėtų žindyti kūdikio.

Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų duomenys nerodo, kad fingolimodo vartojimas galėtų būti susijęs su didesne sumažėjusio vaisingumo rizika (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Fingolimodas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Tačiau pradedant skirti gydymą retkarčiais gali atsirasti svaigulys ar mieguistumas. Pradedant skirti gydymą Fingolimod Mylan, pacientų būklę rekomenduojama stebėti 6 valandas (žr. 4.4 skyriuje poskyrį „Bradikartmija“).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (dažnis $\geq 10\%$) vartojant 0,5 mg dozę buvo galvos skausmas (24,5 %), padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (15,2 %), viduriavimas (12,6 %), kosulys (12,3 %), gripas (11,4 %), sinusitas (10,9 %) ir nugaros skausmas (10,0 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau nurodytos klinikinių tyrimų metu ir iš spontanių pranešimų bei literatūros šaltinių po pateikimo į rinką gautos nepageidaujamos reakcijos. Nepageidaujamo poveikio dažniai nurodyti naudojant tokius dažnių apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	Gripas Sinusitas
Dažnas	Herpes viruso sukelta infekcija Bronchitas Įvairiaspalvė dedervinė
Nedažnas	Pneumonija
Dažnis nežinomas	Progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL)** Kriptokokų sukeltos infekcijos**
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Dažnas	Pamatinių (bazalinių) ląstelių karcinoma
Dažnis nežinomas	Piktybinė melanoma****
Retas	Limfoma*** Plokščiųjų ląstelių karcinoma****
Labai retas	Kapoši (<i>Kaposi</i>) sarkoma****
Dažnis nežinomas	Merkel ląstelių karcinoma***
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	

Dažnas	Limfopenija Leukopenija
Nedažnas	Trombocitopenija
Dažnis nežinomas	Autoimuninė hemolizinė anemija*** Periferinė edema***
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnis nežinomas	Padidėjusio jautrumo reakcijos gydymo pradžioje, įskaitant išbėrimą, dilgėlinę ir angioneurozinę edemą***
Psichikos sutrikimai	
Dažnas	Depresija
Nedažnas	Prislėgta nuotaika
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Galvos skausmas
Dažnas	Svaigulys Migrena
Nedažnas	Traukuliai
Retas	Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)*
Dažnis nežinomas	Sunkus ligos paūmėjimas nutraukus fingolimodo vartojimą***
Akių sutrikimai	
Dažnas	Neryškus matymas
Nedažnas	Tinklainės geltonosios dėmės edema
Širdies sutrikimai	
Dažnas	Bradikardija Atrioventrikulinė blokada
Labai retas	T bangos inversija***
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnas	Hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnas	Kosulys
Dažnas	Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	Viduriavimas
Nedažnas	Šleikštulys***
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnis nežinomas	Ūminis kepenų nepakankamumas***
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnas	Egzema Plaukų slinkimas Niežėjimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Nugaros skausmas
Dažnas	Mialgija Artralgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnas	Astenija
Tyrimai	
Labai dažnas	Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (padidėjęs alanino transaminazės, gama-gliutamiltansferazės, aspartato transaminazės aktyvumas)
Dažnas	Sumažėjęs kūno svoris*** Padidėjusi trigliceridų koncentracija kraujyje
Nedažnas	Sumažėjęs neutrofilų skaičius
* Dažnio kategorija nustatyta remiantis apskaičiuotąja fingolimodo ekspozicija maždaug 10 000 pacientų visuose klinikiniuose tyrimuose.	
** Vaistinių preparatų pateikus į rinką buvo pranešta apie PDL ir kriptokokų sukeltas infekcijas	

(įskaitant kriptokokų sukeltą meningitą atvejus) (žr. 4.4 skyrių).
*** Nepageidaujamos reakcijos, gautos iš spontaninių pranešimų bei literatūros šaltinių.
**** Dažnio kategorija ir rizikos įvertinimas buvo pagrįsti visų klinikinių tyrimų duomenimis, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 24 000 pacientų, vartojusių 0,5 mg fingolimodo.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo išsėtine skleroze sergantys pacientai, duomenimis, bendrasis infekcijų pasireiškimo dažnis (65,1 %) 0,5 mg vaistinio preparato dozę vartojusiems pacientams buvo panašus kaip placebo grupės pacientams. Tačiau fingolimodo vartojusiems pacientams dažniau pasireiškė apatinių kvėpavimo takų infekcijų, pirmiausia bronchito, ir, ne taip žymiai dažniau, *herpes* viruso sukeltų infekcijų bei pneumonijos atvejų. Gauta pranešimų apie kelis išplitusias *herpes* infekcijas, įskaitant mirtį lėmusius, atvejus, pasireiškusių net ir 0,5 mg dozę vartojusiems pacientams.

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, gauta pranešimų apie oportunistinių patogenų sukeltų infekcijų atvejus, tokius kaip virusinius (pavyzdžiui, *Varicella-zoster* virusą (VZV), JCV, sukeltą PDL, *herpes simplex* virusą (HSV)), grybelinius (pavyzdžiui, kriptokokai, įskaitant kriptokokų sukeltą meningitą) arba bakterinius (pavyzdžiui, netipines mikobakterijas), kai kurie iš jų buvo mirtini (žr. 4.4 skyrių).

Po vaistinio preparato registracijos gydant fingolimodu, buvo gauta pranešimų apie ŽPV sukeltos infekcijos, įskaitant papilomas, displaziją, karpų ir su ŽPV susijusio vėžio, atvejus. Dėl imuninę sistemą slopinančių fingolimodo savybių, vakcinacijos nuo ŽPV paskyrimą reikėtų svarstyti prieš pradėdant gydymą, atsižvelgiant į skiepavimo rekomendacijas. Laikantis įprastos klinikinės praktikos, rekomenduojama patikra nuo vėžio, įskaitant *Pap* testo atlikimą.

Tinklainės geltonosios dėmės edema

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo išsėtine skleroze sergantys pacientai, duomenimis, tinklainės geltonosios dėmės edema pasireiškė 0,5 % rekomenduojamą 0,5 mg vaistinio preparato dozę vartojusių pacientų ir 1,1 % didesnę 1,25 mg dozę vartojusių pacientų. Daugeliu atvejų šis sutrikimas pasireiškė per pirmuosius 3-4 vaistinio preparato vartojimo mėnesius. Kai kuriems pacientams pasireiškė neryškus matymas ar sumažėjęs regos aštrumas, tačiau kitiems pacientams nepasireiškė jokių simptomų, o sutrikimas buvo nustatytas įprastai tiriant akis. Tinklainės geltonosios dėmės edema paprastai sumažėjo ar visiškai išnyko savaime nutraukus gydymą. Šio sutrikimo pasikartojimo rizika vėl atnaujinus vaistinio preparato vartojimą nebuvo tirta.

Tinklainės geltonosios dėmės edemos pasireiškimo dažnis didesnis tiems išsėtine skleroze sergantiems pacientams, kurie anksčiau sirgo uveitu (17 % atvejų šiems pacientams lyginant su 0,6 % atvejų pacientams, kuriems anksčiau nebuvo uveito). Fingolimodo poveikis nebuvo tirtas išsėtine skleroze ir cukriniu diabetu (t. y., liga, kuri susijusi su padidėjusia tinklainės geltonosios dėmės edemos pasireiškimo rizika) sergantiems pacientams (žr. 4.4 skyrių). Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai po inkstų transplantacijos ir į kuriuos buvo įtraukti cukriniu diabetu sirgę pacientai, duomenimis, vartojant 2,5 mg ir 5 mg fingolimodo dozes, 2 kartus padidėjo tinklainės geltonosios dėmės edemos pasireiškimo dažnis.

Bradikardija

Gydymo paskyrimas sukelia laikiną širdies susitraukimų dažnio sumažėjimą ir taip pat gali būti susijęs su atrioventrikulinio laidumo sulėtėjimu. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo išsėtine skleroze sergantys pacientai, duomenimis, labiausia širdies susitraukimų dažnis sumažėjo per 6 valandas po vaistinio preparato paskyrimo; fingolimodo 0,5 mg dozę vartojusiems pacientams širdies susitraukimų dažnis vidutiniškai sumažėjo 12-13 kartų per minutę. Fingolimodo 0,5 mg dozę vartojusiems pacientams mažesnis kaip 40 kartų per minutę širdies susitraukimų dažnis suaugusiesiems ir mažesnis kaip 50 kartų per minutę dažnis vaikams pastebėtas retai. Toliau tęsiant ilgalaikį gydymą vidutinis širdies susitraukimų dažnis grįžo į pradines reikšmes per vieną mėnesį. Bradikardija paprastai buvo besimptomė, tačiau keliems pacientams pasireiškė nesunkių ar vidutinio sunkumo simptomų, įskaitant

hipotenziją, svaigulį, nuovargį ir (arba) širdies plakimo pojūtį, kurie išnyko per pirmąsias 24 valandas po vaistinio preparato paskyrimo (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo išsėtine skleroze sergantys suaugę pacientai ir vaikai, duomenimis, po gydymo paskyrimo buvo nustatyta pirmojo laipsnio atrioventrikulinė blokada (EKG stebimas pailgėjęs PR intervalas). Suaugusiųjų klinikinių tyrimų metu ši blokada nustatyta 4,7 % fingoлимодо 0,5 mg vartojusių pacientų, 2,8 % interferono beta-1a injekcijomis į raumenis vartojusių pacientų ir 1,6 % placebo grupės pacientų. Antrojo laipsnio atrioventrikulinė blokada nustatyta mažiau kaip 0,2 % 0,5 mg fingoлимодо vartojusių suaugusių pacientų. Vaistinį preparatą pateikus į rinką, gauta pavienių pranešimų apie laikinos, savaimė praeinančios visiškos AV blokados pasireišimo atvejus per šešių valandų trukmės stebėjimo laikotarpį po pirmosios fingoлимодо dozės vartojimo. Pacientai pasveiko savaimė. Tiek klinikinių tyrimų metu, tiek vaistinį preparatą pateikus į rinką stebėti širdies laidumo sutrikimai paprastai buvo laikini, besimptomiai ir praėjo per pirmąsias 24 valandas nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios. Nors daugeliui pacientų nereikėjo taikyti medicininės pagalbos priemonių, vienam 0,5 mg fingoлимодо vartojusiam pacientui dėl pasireiškusios besimptomės antrojo laipsnio pagal Mobitz I klasifikaciją atrioventrikulinės blokados buvo skirta izoprenalino.

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, nustatyta pavienių vėlyvos pradžios reiškinių, įskaitant atvejus, kai per 24 valandas nuo pirmosios vaistinio preparato dozės vartojimo pasireiškė praeinanti asistolija ir ištiko nepaaiškintama mirtis. Šių reiškinių pasireišimą galėjo lemti ir kartu vartojami vaistiniai preparatai, ir (arba) kitos gretutinės ligos. Jų pasireišimo ryšys su fingoлимодо vartojimu neaiškus.

Kraujospūdis

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo išsėtine skleroze sergantys pacientai, duomenimis, 0,5 mg fingoлимодо dozės vartojimas buvo susijęs su vidutiniu sistolinio kraujospūdžio padidėjimu maždaug 3 mmHg ir diastolinio kraujospūdžio padidėjimu maždaug 1 mmHg (kraujospūdis padidėjo praėjus maždaug vienam mėnesiui po vaistinio preparato vartojimo pradžios). Šis padidėjimas išliko tęsiant vaistinio preparato vartojimą. Hipertenzija pasireiškė 6,5 % fingoлимодо 0,5 mg vartojusių pacientų ir 3,3 % placebo grupės pacientų. Vaistiniam preparatui patekus į rinką, gauta pranešimų apie per pirmąjį mėnesį po vaistinio preparato vartojimo pradžios ir pirmąją gydymo dieną pasireiškusius hipertenzijos atvejus, dėl kurių gali reikėti skirti vaistinių preparatų nuo hipertenzijos arba nutraukti fingoлимодо vartojimą (taip pat žr. 4.4 skyriuje poskyrį „Poveikis kraujospūdžiui“).

Kepenų funkcija

Gauta pranešimų apie išsėtine skleroze sergantiems ir fingoлимодо vartojusiems suaugusiems pacientams ir vaikams pasireiškusius kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo atvejus. Klinikinių tyrimų duomenimis, besimptomis ALT aktyvumo serume padidėjimas $\geq 3x$ VNR (viršutinė normos riba) ir $\geq 5x$ VNR pasireiškė, atitinkamai, 8,0 % ir 1,8 % 0,5 mg fingoлимодо vartojusių suaugusių pacientų. Kai kuriems pacientams po kurio laiko vėl pradėjus vartoti vaistinio preparato, kepenų transaminazių aktyvumas vėl padidėjo, tai patvirtina šio sutrikimo ryšį su vaistinio preparato vartojimu. Klinikinių tyrimų metu transaminazių aktyvumas padidėjo bet kuriuo tyrimo metu, nors dažniausiai tai atsitiko per pirmuosius 12 mėnesių. Nutraukus gydymą, ALT aktyvumas grįždavo į normalias reikšmes maždaug per 2 mėnesius. Keliems pacientams (N = 10 1,25 mg dozę vartojusiųjų tarpe ir N = 2 0,5 mg dozę vartojusiųjų tarpe), kuriems ALT aktyvumas padidėjo $\geq 5x$ VNR ir kurie toliau vartojo fingoлимодо, ALT aktyvumas grįžo į normalias reikšmes maždaug per 5 mėnesius (taip pat žr. 4.4 skyriuje poskyrį „Kepenų funkcija“).

Nervų sistemos sutrikimai

Klinikinių tyrimų metu didesnes fingoлимодо dozes (1,25 mg ar 5,0 mg) vartojusiems pacientams pasireiškė retų nervų sistemos sutrikimų atvejų, įskaitant išeminius ir hemoraginius insultus ir netipinius nervų sistemos sutrikimų atvejus, tokius kaip į ūminį diseminuotą (išsėtinį) encefalomielitą panašų sutrikimą.

Klinikinių tyrimų metu ir vaistinį preparatą pateikus į rinką, fingoлимодо vartojusiems pacientams nustatyta traukulių pasireišimo, įskaitant epilepsinės būklės, atvejų.

Kraujagyslių sutrikimai

Didesnę fingolimodo dozę (1,25 mg) vartojusiems pacientams pasireiškė retų periferinių arterijų okliuzinės ligos atvejų.

Kvėpavimo sistema

Fingolimodo vartojusiems pacientams nustatytos nuo vaistinio preparato dozės priklausomos nedaug sumažėjusios forsuito iškvėpimo tūrio (angl. *forced expiratory volume*, FEV₁) ir anglies monoksido difuzijos talpos (angl. *diffusion capacity for carbon monoxide*, DLCO) reikšmės, jos pradeda mažėti nuo pirmojo vaistinio preparato vartojimo mėnesio ir vėliau išlieka stabilios. Po 24 mėnesių numanomos procentinės FEV₁ reikšmės sumažėjimas, lyginant su pradine reikšme, buvo 2,7 % fingolimodo 0,5 mg vartojusiems pacientams ir 1,2 % placebo grupės pacientams, šis skirtumas išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Po 24 mėnesių DLCO reikšmės sumažėjimas buvo 3,3 % fingolimodo 0,5 mg vartojusiems pacientams ir 2,7 % placebo grupės pacientams (taip pat žr. 4.4 skyrių „Poveikis kvėpavimo sistemai“).

Limfomos

Tiek klinikinių tyrimų metu, tiek vaistinį preparatą pateikus į rinką gauta pranešimų apie pasireiškusių skirtingų tipų limfomų, įskaitant mirtį lėmusios Epšteino-Baro (angl. *Epstein-Barr*) virusui (EBV) teigiamos B ląstelių limfomos, atvejus. Ne Hodžkino limfomos (B ląstelių ir T ląstelių) atvejų pasireiškimo dažnis klinikinių tyrimų metu buvo didesnis nei tikėtinas dažnis bendrojoje populiacijoje. Be to, vaistinį preparatą pateikus į rinką taip pat gauta pranešimų apie T ląstelių limfomos atvejus, įskaitant odos T ląstelių limfomos (*mycosis fungoides*) atvejus (taip pat žr. 4.4 skyrių „Piktybiniai navikai“).

Hemofagocitinis sindromas (HFS)

Gauta pranešimų apie labai retus, mirtį lėmusius HFS (angl., *haemophagocytic syndrome* – HPS) atvejus, kurie pasireiškė fingolimodo vartojusiems ir infekcija sirgusiems pacientams. HPS yra reta būklė, kurios pasireiškimas susijęs su infekcijomis, imunosupresija ir įvairiomis autoimuninėmis ligomis.

Vaikų populiacija

Kontroliuojamojo vaikų klinikinio tyrimo D2311 duomenimis (žr. 5.1 skyrių), bendrasis saugumo savybių pobūdis vaikams (nuo 10 iki mažiau kaip 18 metų), vartojusiems fingolimodo 0,25 mg arba 0,5 mg paros dozę, buvo panašus kaip ir nustatytasis suaugusiems pacientams. Tačiau šio tyrimo metu vaikams pastebėta daugiau nervų sistemos ir psichikos sutrikimų. Šios pogrupės pacientams reikia laikytis atsargumo priemonių, kadangi turima labai nedaug šio klinikinio tyrimo metu gautų duomenų.

Tyrimo su vaikais metu traukulių atvejų nustatyta 5,6 % fingolimodo vartojusių pacientų ir 0,9 % interferonu beta-1a gydytų pacientų.

Žinoma, kad depresija ir nerimas dažniau pasireiškia išsėtine skleroze sergančiųjų populiacijoje. Depresijos ir nerimo atvejų taip pat buvo nustatyta fingolimodo vartojusiems vaikams.

Fingolimodo vartojusiems vaikams pastebėta izoliuotai nedaug padidėjusio bilirubino kiekio atvejų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nustatyta, kad sveiki savanoriai suaugę asmenys gerai toleravo vienkartinės vaistinio preparato dozes, kurios buvo iki 80 kartų didesnės nei rekomenduojama (0,5 mg) dozė. 5 iš 6 asmenų, vartojusių 40 mg

dozę, pasireiškė nesunkus krūtinės ląstos sunkumo ar diskomforto pojūtis, kuris kliniškai atitiko nedidelį kvėpavimo takų reaktyvumą.

Pradėjus skirti gydymą, fingolimodas gali sukelti bradikardiją. Po pirmosios vaistinio preparato dozės vartojimo širdies susitraukimų dažnis paprastai pradeda mažėti per vieną valandą, o mažiausias būna per 6 valandas. Neigiamas chronotropinis fingolimodo poveikis išlieka ir po 6 valandų, tačiau kitomis vaistinio preparato vartojimo dienomis laipsniškai silpnėja (išsamesnė informacija pateikta 4.4 skyriuje). Gauta pranešimų apie pasireiškusių sulėtėjusio atrioventrikulinio laidumo atvejus, įskaitant pavienius laikinos, savaime praeinančios visiškos AV blokados atvejus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Jeigu perdozavimas sutampa su pirmuoju Fingolimod Mylan pavartojimu, svarbu pacientų būklę stebėti bent pirmąsias 6 valandas registruojant nuolatinę (realaus laiko) EKG ir kas valandą matuojant širdies susitraukimų dažnį bei kraujospūdį (žr. 4.4 skyrių).

Be to, jeigu praėjus 6 valandoms nuo pirmosios vaistinio preparato dozės vartojimo širdies susitraukimų dažnis suaugusiesiems yra mažesnis kaip 45 kartai per minutę 12 metų ir vyresniems vaikams yra mažesnis kaip 55 kartai per minutę, o 10-12 metų vaikams – mažesnis kaip 60 kartų per minutę, arba EKG registruojama antrojo ar didesnio laipsnio AV blokada arba QTc intervalas yra ≥ 500 ms, paciento būklę reikia toliau stebėti mažiausiai per naktį, kol simptomai išnyks. Jeigu bet kuriuo metu pasireikštų trečiojo laipsnio AV blokada, paciento būklę taip pat reikia toliau stebėti (mažiausiai per naktį).

Fingolimodo negalima pašalinti iš organizmo nei dializės, nei pakaitinės plazmos terapijos būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS savybės

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, selektyvūs imunosupresantai, ATC kodas – L04AA27

Veikimo mechanizmas

Fingolimodas yra sfingozino 1-fosfato receptoriaus moduliatorius. Jis yra sfingozino kinazės metabolizuojamas iki aktyvaus metabolito fingolimodo fosfato. Esant nedidelėms nanomolinėms koncentracijoms, fingolimodo fosfatas prisijungia prie ant limfocitų paviršiaus esančio sfingozino 1-fosfato (S1P) receptoriaus 1 ir lengvai praeina pro hematoencefalinį barjerą bei prisijungia prie S1P receptoriaus 1, esančio ant centrinės nervų sistemos (CNS) neuronų. Veikdamas kaip funkcinis limfocitų S1P receptorių antagonistas, fingolimodo fosfatas blokuoja limfocitų gebėjimą išeiti iš limfmazgių ir sukelia limfocitų persiskirstymą, o ne jų skaičiaus mažėjimą. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad dėl tokio persiskirstymo sumažėja CNS infiltracija patogeniniais limfocitais, įskaitant uždegimą skatinančias ląsteles Th17, ir jie negali dalyvauti nervų uždegimo ir nervinio audinio pažeidimo procesuose. Su gyvūnais atliktų tyrimų ir *in vitro* eksperimentų duomenys rodo, kad fingolimodas taip pat gali veikti sąveikaudamas su nervinių ląstelių S1P receptoriais.

Farmakodinaminis poveikis

Per 4-6 valandas po pirmosios 0,5 mg fingolimodo dozės vartojimo, limfocitų skaičius periferiniame kraujyje sumažėja iki maždaug 75 % pradinės reikšmės. Toliau kasdien vartojant vaistinio preparato, limfocitų skaičius dviejų savaičių laikotarpiu toliau mažėja ir pasiekia mažiausią maždaug 500 ląstelių/mikrolitre skaičių arba maždaug 30 % pradinės reikšmės. 18 % pacientų bent vieno tyrimo metu nustatytas mažesnis kaip 200 ląstelių/mikrolitre skaičius. Ilgą laiką kasdien vartojant vaistinio preparato, mažas limfocitų skaičius išlieka. Daugelis T ir B limfocitų reguliariai cirkuliuoja pro limfoidinius organus; fingolimodas daugiausia veikia būtent šias ląsteles. Maždaug 15-20 % T limfocitų turi efektorių ir atminties ląstelių fenotipą, jie svarbūs periferinei imuninei apsaugai. Kadangi šis limfocitų potipis paprastai pro limfoidinius organus necirkuliuoja, fingolimodas šių

ląstelių neveikia. Nutraukus fingolimodo vartojimą, per keletą dienų pastebimas periferinių limfocitų skaičiaus didėjimas, paprastai normalios jų skaičiaus reikšmės pasiekiamos per 1-2 mėnesius. Ilgalaikis fingolimodo vartojimas sukelia nesunkų neutrofilų skaičiaus sumažėjimą iki maždaug 80 % pradinės reikšmės. Fingolimodas neįtakoja monocitų skaičiaus.

Fingolimodo paskyrimas sukelia laikiną širdies susitraukimų dažnio sumažėjimą ir atrioventrikulinio laidumo sulėtėjimą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Daugiausia širdies susitraukimų dažnis sumažėja per 6 valandas po vaistinio preparato dozės vartojimo, o pirmąją parą pasiekiamas 70 % neigiamas chronotropinis poveikis. Tęsiant vaistinio preparato vartojimą, širdies susitraukimų dažnis per vieną mėnesį grįžta į pradines reikšmes. Fingolimodo sukeltą sumažėjusį širdies susitraukimų dažnį galima atstatyti parenteriniu būdu paskyrus atropino ar izoprenalino. Taip pat nustatyta, kad inhaliuojamasis salmeterolis pasižymi vidutiniškai stipriu teigiamu chronotropiniu poveikiu. Pradėjus skirti fingolimodo, padidėja priešlaikinio prieširdžių susitraukimo rizika, tačiau nenustatyta padidėjusio prieširdžių virpėjimo ar plazdėjimo, skilvelinių ritmo sutrikimų ar ektopinių ritmo sutrikimų pasireiškimo dažnio. Fingolimodo vartojimas nesusijęs su sumažėjusia širdies išstūmimo funkcija. Fingolimodo vartojimas neįtakoja autonominės širdies funkcijos reguliacijos, įskaitant širdies susitraukimų dažnio pokyčius per parą ir reakciją į fizinį krūvį.

Poveikis S1P4 receptoriui gali iš dalies prisidėti prie šio efekto, tačiau tai nėra pagrindinis receptorius, atsakingas už pasireiškiantį limfocitų kiekio sumažėjimą. Veikimo mechanizmas bradikardijos ir vazokonstrikcijos pasireiškimui taip pat buvo tirtas *in vitro* su jūsus kiaulyčių ir izoliuotomis triušų aortomis bei vainikinėmis arterijomis. Nustatyta, kad bradikardiją pirmiausia gali lemti į vidų nukreiptų kalio kanalų arba G baltymo aktyvinamų į vidų nukreiptų K⁺ kanalų (angl. trump. IKACH/GIRK) aktyvavimas, o vazokonstrikciją, atrodo, lemia *Rho* kinazės ir nuo kalcio priklausomi mechanizmai.

Fingolimodo vienkartinį ar kartotinių 0,5 mg ir 1,25 mg dozių vartojimas dvi savaites nebuvo susijęs su reikšmingai padidėjusiu kvėpavimo takų rezistentiškumu, išmatuotu FEV₁ rodikliu ir forsuito iškvėpimo greičio (FEF) 25-75 rodikliu. Tačiau vienkartinį ≥ 5 mg fingolimodo dozių (10 kartų didesnių nei rekomenduojama dozė) vartojimas buvo susijęs su nuo dozės priklausomu kvėpavimo takų rezistentiškumo padidėjimu. Kartotinių 0,5 mg, 1,25 mg ir 5 mg gydymo dozių vartojimas nebuvo susijęs su sutrikusiu prisotinimu deguonimi, sumažėjusiu prisotinimu deguonimi fizinio krūvio metu ir sustiprėjusia kvėpavimo takų reakcija į metacholiną. Fingolimodo vartojantiems asmenims pasireiškia normalus bronchus plečiantis atsakas inhaliavus beta-agonistų.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Fingolimodo veiksmingumas nustatytas atlikus du klinikinius tyrimus, kurių metu buvo tiriamas kartą per parą vartojamų 0,5 mg ir 1,25 mg dozių poveikis recidyvuojančia-remituojančia išsėtine skleroze (RRIS) sergantiems suaugusiems pacientams. Abiejuose tyrimuose dalyvavo suaugę pacientai, kuriems pasireiškė ≥ 2 recidyvai per pastaruosius 2 metus arba ≥ 1 recidyvas per pastaruosius vienerius metus. Pacientų būklės įvertinimas pagal Išplėstinę negalios vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Score* – EDSS) buvo nuo 0 iki 5,5 balo. Trečiasis klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo tokia pati tiriamoji suaugusiųjų populiacija, buvo baigtas po fingolimodo registracijos.

Tyrimas D2301 (FREEDOMS) buvo 2 metų trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu būdu atliktas, placebo kontroliuojamas III fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 1 272 pacientai (425 fingolimodo 0,5 mg vartoję pacientai, 429 fingolimodo 1,25 mg vartoję pacientai ir 418 placebo grupės pacientų). Tyrimo pradžioje pacientų rodiklių reikšmių medianos buvo tokios: amžiaus mediana buvo 37 metai, ligos trukmės mediana – 6,7 metų, o EDSS skalės įvertinimo mediana – 2,0 balo. Tyrimo baigčių rezultatai pateikti 1 lentelėje. Reikšmingų skirtumų tarp 0,5 mg ir 1,25 mg fingolimodo dozių pagal bet kurias vertinamąsias baigtis nustatyta nebuvo.

1 lentelė Tyrimas D2301 (FREEDOMS): svarbiausi rezultatai

	Fingolimodas 0,5 mg	Placebas
--	--------------------------------	-----------------

Klinikinės vertinamosios baigtys		
Apskaičiuotas ligos recidyvų dažnis per metus (pirminė vertinamoji baigtis)	0,18**	0,40
Pacientų, kuriems po 24 mėnesių nepasireiškė ligos recidyvų, procentinė dalis	70 %**	46 %
Pacientų, kuriems patvirtintas 3 mėnesių trukmės negalios progresavimas, dalis†	17 %	24 %
Rizikos santykis (95 % PI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
MRT vertinamosios baigtys		
Naujų ar naujai padidėjusių židinių T2 režime skaičiaus mediana (vidurkis) per 24 mėnesius	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Gd-kaupiančių židinių skaičiaus mediana (vidurkis) 24-ąjį mėnesį	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Smegenų tūrio procentinio pokyčio mediana (vidurkis) per 24 mėnesius, %	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Negalios progresavimas apibūdinamas kaip patvirtintas 1 balu padidėjęs EDSS skalės įvertinimas po 3 mėnesių		
** p < 0,001, *p < 0,05, lyginant su placebo grupe		
Visi klinikinių vertinamųjų baigčių skaičiavimai atlikti atrinktų gydyti pacientų (angl. intent-to-treat) populiacijoje. MRT rodiklių skaičiavimai atlikti naudojant įvertinamus duomenis.		

Pacientai, kurie baigė dalyvavimą 24 mėnesių trukmės pagrindiniame FREEDOMS tyrime, galėjo būti įtraukti į tęstinį tyrimą (D2301E1), kurio metu skiriamas fingolimodas, tačiau dozė parenkama koduotu būdu. Į šį tyrimą iš viso buvo įtraukta 920 pacientų (331 pacientas toliau vartojo 0,5 mg dozę, 289 pacientai toliau vartojo 1,25 mg dozę, 155 pacientams gydymas buvo pakeistas iš placebo į 0,5 mg vaistinio preparato dozę, o 145 pacientams gydymas buvo pakeistas iš placebo į 1,25 mg dozę). Po 12 mėnesių (36-ąjį mėnesį) tyrime vis dar dalyvavo 856 pacientai (93 %). Tarp 24-ojo ir 36-ojo mėnesių apskaičiuotas ligos recidyvų dažnis per metus pacientams, kurie pagrindinio tyrimo metu vartojo 0,5 mg fingolimodo dozę ir šios dozės vartojimą tęsė toliau, buvo 0,17 (0,21 pagrindinio tyrimo metu). Apskaičiuotas ligos recidyvų dažnis per metus pacientams, kuriems gydymas pakeistas iš placebo į 0,5 mg fingolimodo dozę, buvo 0,22 (0,42 pagrindinio tyrimo metu).

Panašūs rezultatai gauti atlikus atsikartojantį 2 metų trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą III fazės klinikinį tyrimą (D2309; FREEDOMS 2), kurio metu fingolimodo buvo skiriama 1 083 RRIS sergantiems pacientams (358 pacientai vartojo fingolimodo 0,5 mg, 370 pacientų vartojo fingolimodo 1,25 mg, 355 pacientai vartojo placebo). Tyrimo pradžioje nustatytų pacientų savybių medianų reikšmės buvo tokios: amžius 41 metai, ligos trukmė 8,9 metų, EDSS skalės įvertinimas 2,5.

2 lentelė Tyrimas D2309 (FREEDOMS 2): svarbiausi rezultatai

	Fingolimodas 0,5 mg	Placebas
Klinikinės vertinamosios baigtys		
Apskaičiuotas ligos recidyvų dažnis per metus (pirminė vertinamoji baigtis)	0,21**	0,40
Pacientų, kuriems po 24 mėnesių nepasireiškė ligos recidyvų, procentinė dalis	71,5 %**	52,7 %
Pacientų, kuriems patvirtintas 3 mėnesių trukmės negalios progresavimas, dalis†	25 %	29 %
Rizikos santykis (95 % PI)	0,83 (0,61, 1,12)	
MRT vertinamosios baigtys		
Naujų ar naujai padidėjusių židinių T2 režime skaičiaus mediana (vidurkis) per 24 mėnesius	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)

Gd-kaupiančių židinių skaičiaus mediana (vidurkis) 24-ąjį mėnesį	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Smegenų tūrio procentinio pokyčio mediana (vidurkis) per 24 mėnesius, %	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Negalios progresavimas apibūdinamas kaip patvirtintas 1 balu padidėjęs EDSS skalės įvertinimas po 3 mėnesių ** p<0,001, lyginant su placebo grupe Visi klinikinių vertinamųjų baigčių skaičiavimai atlikti atrinktų gydyti pacientų (angl. intent-to-treat) populiacijoje. MRT rodiklių skaičiavimai atlikti naudojant įvertinamus duomenis.		

Tyrimas D2302 (TRANSFORMS) buvo 1 metų trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu ir dvigubai maskuotu būdu atliktas, veikliuju preparatu (interferonu beta-1a) kontroliuojamas III fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 1 280 pacientų (429 fingolimodo 0,5 mg vartoję pacientai, 420 fingolimodo 1,25 mg vartojusių pacientų, 431 interferono beta-1a po 30 µg dozė injekcijomis į raumenis kartą per savaitę vartoję pacientas). Tyrimo pradžioje pacientų rodiklių reikšmių medianos buvo tokios: amžiaus mediana buvo 36 metai, ligos trukmės mediana – 5,9 metų, o EDSS skalės įvertinimo mediana – 2,0 balo. Tyrimo baigčių rezultatai pateikti 3 lentelėje. Reikšmingų skirtumų tarp 0,5 mg ir 1,25 mg fingolimodo dozių vartojimo pagal bet kurias vertinamasias baigtis nustatyta nebuvo.

3 lentelė Tyrimas D2302 (TRANSFORMS): svarbiausi rezultatai

	Fingolimodas 0,5 mg	Interferonas beta-1a, 30 µg
Klinikinės vertinamosios baigtys		
Apskaičiuotas ligos recidyvų dažnis per metus (pirminė vertinamoji baigtis)	0,16**	0,33
Pacientų, kuriems po 12 mėnesių nepasireiškė ligos recidyvų, procentinė dalis	83 %**	71 %
Pacientų, kuriems patvirtintas 3 mėnesių trukmės negalios progresavimas, dalis†	6 %	8 %
Rizikos santykis (95 % PI)	0,71 (0,42, 1,21)	
MRT vertinamosios baigtys		
Naujų ar naujai padidėjusių židinių T2 režime skaičiaus mediana (vidurkis) per 12 mėnesių	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Gd-kaupiančių židinių skaičiaus mediana (vidurkis) 12-ąjį mėnesį	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Smegenų tūrio procentinio pokyčio mediana (vidurkis) per 12 mėnesių, %	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Negalios progresavimas apibūdinamas kaip patvirtintas 1 balu padidėjęs EDSS skalės įvertinimas po 3 mėnesių * p < 0,01, ** p < 0,001, lyginant su interferono beta-1a vartojusiųjų grupe Visi klinikinių vertinamųjų baigčių skaičiavimai atlikti atrinktų gydyti pacientų (angl. intent-to-treat) populiacijoje. MRT rodiklių skaičiavimai atlikti naudojant įvertinamus duomenis.		

Pacientai, kurie baigė dalyvavimą 12 mėnesių trukmės pagrindiniame TRANSFORMS tyrime, galėjo būti įtraukti į tęstinį tyrimą (D2302E1), kurio metu skiriamas fingolimodas, tačiau dozė parenkama koduotu būdu. Į šį tyrimą iš viso buvo įtraukta 1 030 pacientų, tačiau 3 iš šių pacientų nebuvo skiriamas gydymas (356 pacientai toliau vartojo 0,5 mg dozę, 330 pacientų toliau vartojo 1,25 mg dozę, 167 pacientams gydymas buvo pakeistas iš interferono beta-1a į 0,5 mg fingolimodo dozę, o 174 pacientams gydymas buvo pakeistas iš interferono beta-1a į 1,25 mg dozę). Po 12 mėnesių (24-ąjį mėnesį) tyrime vis dar dalyvavo 882 pacientai (86 %). Tarp 12-ojo ir 24-ojo mėnesių apskaičiuotas ligos recidyvų dažnis per metus pacientams, kurie pagrindinio tyrimo metu vartojo 0,5 mg

fingolimodo dozę ir šios dozės vartojimą tęsė toliau, buvo 0,20 (0,19 pagrindinio tyrimo metu). Apskaičiuotas ligos recidyvų dažnis per metus pacientams, kuriems gydymas pakeistas iš interferono beta-1a į 0,5 mg fingolimodo dozę, buvo 0,33 (0,48 pagrindinio tyrimo metu).

Apibendrinti tyrimų D2301 ir D2302 rezultatų duomenys rodo pastovų ir statistškai reikšmingą apskaičiuoto ligos recidyvų dažnio sumažėjimą pacientų pogrupiuose pagal lytį, amžių, anksčiau skirtą išsėtinės sklerozės gydymą, ligos aktyvumą ir pradinį negalios laipsnį, lyginant su palyginamųjų preparatų vartojusių pacientų duomenimis.

Išsamesnė klinikinių tyrimų duomenų analizė rodo pastovų vaistinio preparato poveikį itin aktyvios formos recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze sergančių pacientų pogrupiuose.

Vaikų populiacija

Kartą per parą vartojamų fingolimodo 0,25 mg arba 0,5 mg dozių (dozė buvo parenkama pagal kūno svorio ir ekspozicijos rodiklius) veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti recidyvuojančia-remituojančia išsėtine skleroze sergantiems vaikams nuo 10 iki mažiau kaip 18 metų.

Tyrimas D2311 (PARADIGMS) buvo dvigubai koduotas, dvigubo placebo, veikliuoju preparatu kontroliuojamas tyrimas, kurio trukmė buvo kintama ir svyravo iki 24 mėnesių. Į tyrimą buvo įtraukta 215 pacientų nuo 10 iki < 18 metų amžiaus (n = 107 fingolimodo vartojusiųjų grupėje, o 108 pacientai buvo gydomi kartą per savaitę į raumenis leidžiama interferono beta-1a 30 µg doze).

Tyrimo pradžioje nustatytų pacientų savybių medianų reikšmės buvo tokios: amžius 16 metų, ligos trukmės mediana 1,5 metų, o EDSS skalės įvertinimas 1,5 balo. Daugumos pacientų lytinė branda pagal Tanner įvertinta 2 ar didesne stadija (94,4 %) ir dauguma pacientų buvo > 40 kg svorio (95,3 %). Iš viso 180 pacientų (84 %) baigė pagrindinį tyrimo laikotarpį vartodami tiriamojo vaistinio preparato (n = 99 [92,5 %] fingolimodo grupėje, 81 [75 %] interferono beta-1a grupėje). Vertinamųjų baigčių rezultatai nurodyti 4 lentelėje.

4 lentelė. Tyrimas D2311 (PARADIGMS): svarbiausi rezultatai

	Fingolimodas 0,25 mg ar 0,5 mg	Interferonas beta-1a, 30 µg
Klinikinės vertinamosios baigtys	N = 107	N = 107#
Apskaičiuotas ligos recidyvų dažnis per metus (pirminė vertinamoji baigtis)	0,122**	0,675
Pacientų, kuriems po 24 mėnesių nepasireiškė ligos recidyvų, procentinė dalis	85,7**	38,8
MRT vertinamosios baigtys		
Apskaičiuotasis naujų ar naujai padidėjusių židinių T2 režime skaičius per metus	n = 106	n = 102
Koreguotasis vidurkis	4,393**	9,269
Gd-kaupiančių židinių T1 režime skaičius tyrimo metu iki 24-ojo mėnesio	n = 105	n = 95
Koreguotasis vidurkis	0,436**	1,282
Apskaičiuotasis galvos smegenų atrofijos nustatymo dažnis per metus nuo pradinių reikšmių iki 24-ojo mėnesio	n = 96	n = 89
Mažiausiųjų kvadrantų vidurkis	-0,48*	-0,80
# Vienas pacientas, atsitiktine tvarka priskirtas gydymo interferono beta-1a injekcijomis į raumenis grupei, negalėjo nuryti dvigubo placebo skiriamo vaistinio preparato, todėl nutraukė dalyvavimą tyime. Šio paciento duomenys nebuvo įtraukti į visų pacientų analizės ir saugumo analizės skaičiavimus.		
* p<0,05, ** p<0,001, lyginant su interferono beta-1a vartojusiųjų grupe.		
Visi klinikinių vertinamųjų baigčių skaičiavimai atlikti visų pacientų grupėje (angl. full analysis set).		

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetikos duomenys gauti atlikus sveikų savanorių suaugusių asmenų, suaugusių pacientų po inkstų transplantacijos ir išsėtine skleroze sergančių suaugusių pacientų tyrimus.

Farmakologiškai veiklus metabolitas, užtikrinantis vaistinio preparato efektyvumą, yra fingolimodo fosfatas.

Absorbicija

Fingolimodo absorbcija yra lėta (t_{max} yra 12-16 valandų) ir ekstensyvi ($\geq 85\%$). Menamas absoliutus geriamojo preparato biologinis prieinamumas yra 93 % (95 % pasikliautinumo intervalas: 79-111 %). Vaistinio preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujyje susidaro per 1-2 mėnesius, o pusiausvyrinės koncentracijos reikšmė yra maždaug 10 kartų didesnė nei po pradinės dozės vartojimo susidaranti koncentracija.

Maisto vartojimas nekeičia fingolimodo C_{max} rodiklio ir ekspozicijos (AUC rodiklio). Fingolimodo fosfato C_{max} rodiklis šiek tiek sumažėjo 34 %, tačiau AUC rodiklis nepakitė. Todėl Fingolimod Mylan galima vartoti neatsižvelgiant į valgį (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Fingolimodas gerai pasiskirsto raudonosiose kraujo ląstelėse, kraujo ląstelėse nustatoma jo frakcija sudaro 86 %. Fingolimodo fosfato mažiau patenka į kraujo ląsteles (<17 %). Fingolimodas ir fingolimodo fosfatas stipriai susijungia su baltymais (>99 %).

Fingolimodas ekstensyviai pasiskirsto organizmo audiniuose, jo pasiskirstymo tūris yra apie $1\ 200 \pm 260$ litrų. Tyrimas su 4 sveikais savanoriais, kuriems buvo skirta vienkartinė radioaktyviuoju izotopu žymėta fingolimodo dozė į veną, parodė, kad jis prasiskverbia į smegenis. Tyrimo, kuriame dalyvavo 13 išsėtine skleroze sergančių pacientų vyrų, kuriems buvo skirta 0,5 mg fingolimodo dozė per parą, duomenimis, vidutinis fingolimodo (ir fingolimodo fosfato) kiekis sėkliniame ejakulate esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo maždaug 10 000 kartų mažesnis nei skirta dozė per burną (0,5 mg).

Biotransformacija

Fingolimodas žmogaus organizme transformuojamas grįžtamojo stereoselektyvaus fosforilimo būdu į farmakologiškai veiklų fingolimodo fosfato (S)-enantiomerą. Oksidacijos būdu katalizuojamas daugiausia dalyvaujant CYP4F2 ir galimai kitiems izofermentams ir vėliau į riebalų rūgščių skaidymą panašiu būdu fingolimodas metabolizuojamas į neveiklius metabolitus. Taip pat buvo pastebėta, kad susidaro farmakologiškai neveiklūs nepoliniai ceramido analogai. Svarbiausias fingolimodo metabolizme dalyvaujantis fermentas iš dalies nustatytas ir galėtų būti arba CYP4F2, arba CYP3A4.

Išgėrus vienkartinę [14C] radioaktyviuoju izotopu žymėtą fingolimodo dozę, svarbiausios kraujyje nustatomos su fingolimodu susijusios medžiagos iš visų radioaktyvių komponentų, įvertinus pagal jų įtaką AUC rodikliui iki 34 dienų po dozės vartojimo, yra pats fingolimodas (23 %), fingolimodo fosfatas (10 %) ir neveiklūs metabolitai (M3 karboksilo rūgšties metabolitas (8 %), M29 ceramido metabolitas (9 %) bei M30 ceramido metabolitas (7 %)).

Eliminacija

Fingolimodo klirensas kraujyje yra $6,3 \pm 2,3$ l/val., vidutinis menamas galutinės pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra 6-9 dienos. Fingolimodo ir fingolimodo fosfato koncentracijos kraujyje galutinėje fazėje mažėja lygiagrečiai, todėl jų abiejų pusinės eliminacijos laikotarpiai yra panašūs.

Apie 81 % išgertos vaistinio preparato dozės lėtai pašalinama su šlapimu neaktyvių metabolitų pavidalu. Nepakitusių fingolimodo ir fingolimodo fosfato su šlapimu neišsiskiria, tačiau jie yra svarbiausios išmatose nustatomos medžiagos, o kiekvieno iš jų kiekis yra mažiau kaip 2,5 % suvartotos dozės. Po 34 dienų pašalinama 89 % suvartotos dozės.

Tiesinis pobūdis

Vartojant kartotines 0,5 mg ir 1,25 mg vaistinio preparato dozes kartą per parą, fingolimodo ir fingolimodo fosfato koncentracijos didėja aiškiai nuo dozės priklausomu būdu.

Ypatingų pacientų charakteristikos

Lytis, etninė grupė ir sutrikusi inkstų funkcija

Fingolimodo ir fingolimodo fosfato farmakokinetinės savybės nesiskiria vyrams ir moterims, skirtingos etninės kilmės pacientams ir nesunkių, vidutinio sunkumo ar sunkių inkstų sutrikimu sergantiems pacientams.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Nesunkių, vidutinio sunkumo ar sunkių kepenų sutrikimu (A, B ir C klasės pagal *Child-Pugh*) sergantiems pacientams fingolimodo C_{max} rodiklio pokyčių nepastebėta, tačiau AUC rodiklis padidėjo, atitinkamai, 12 %, 44 % ir 103 %. Sunkių kepenų sutrikimu (C klasės pagal *Child-Pugh*) sergantiems pacientams fingolimodo fosfato C_{max} rodiklis sumažėjo 22 %, o AUC rodiklis reikšmingai nepakito. Nesunkių ir vidutinio sunkumo kepenų sutrikimu sergantiems pacientams fingolimodo fosfato farmakokinetinės savybės tirtos nebuvo. Menamas fingolimodo pusinės eliminacijos laikotarpis nesunkių kepenų sutrikimu sergantiems pacientams nepakinta, tačiau vidutinio sunkumo ar sunkių kepenų sutrikimu sergantiems pacientams jis pailgėja maždaug 50 %.

Fingolimodo negalima vartoti sunkių kepenų sutrikimu (C klasės pagal *Child-Pugh*) sergantiems pacientams (žr. 4.3 skyrių). Nesunkių ir vidutinio sunkumo kepenų sutrikimu sergantiems pacientams pradėti skirti fingolimodo reikia atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Senyviems pacientams

Klinikinės vaistinio preparato vartojimo patirties ir informacijos apie farmakokinetiką vyresniems kaip 65 metų pacientams yra nedaug. Fingolimod Mylan reikia atsargiai vartoti 65 metų ir vyresniems pacientams (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikams (10 metų ir vyresniems) skiriant nuo 0,25 mg iki 0,5 mg dozes, fingolimodo fosfato koncentracijos didėja pagal aiškiai nuo dozės priklausomą pobūdį.

Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai fingolimodo fosfato koncentracija vaikams (10 metų ir vyresniems), kasdien vartojusiems 0,25 mg arba 0,5 mg fingolimodo dozes, yra maždaug 25 % mažesnė nei suaugusiems pacientams, gydytiems fingolimodo 0,5 mg kartą per parą vartotomis dozėmis, nustatyta koncentracija.

Jaunesniems kaip 10 metų vaikams duomenų nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Fingolimodo saugumo savybės buvo vertintos ikiklinikinių tyrimų metu su pelėmis, žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis. Svarbiausi vaistinio preparato veikiami organai keletui gyvūnų rūšių yra limfoidinė sistema (pasireiškia limfopenija ir limfoidinio audinio atrofija), plaučiai (padidėja svoris, atsiranda lygiųjų raumenų hipertrofija bronchų perėjimo į alveoles vietose) ir širdis (pasireiškia neigiamas chronotropinis poveikis, padidėja kraujospūdis, atsiranda perivaskulinio tarpo pokyčių ir miokardo degeneracija); o tik žiurkėms – kraujagyslės (pasireiškia vaskulopatija), skyrus 0,15 mg/kg

kūno svorio ar didesnes dozes 2 metų trukmės tyrimo metu (ši dozė atitinka apytiksliai 4 kartus didesnę ribą nei sisteminė ekspozicija žmogui (AUC) skiriant 0,5 mg paros dozę).

2 metų trukmės tyrimo su žiurkėmis duomenimis jokio kancerogeninio poveikio nenustatyta, gyvūnams skiriant geriamojo fingolimodo iki didžiausios toleruotos 2,5 mg/kg kūno svorio dozės, kuri atitinka apytiksliai 50 kartų didesnę ribą nei sisteminė ekspozicija žmogui (AUC) skiriant 0,5 mg dozę. Tačiau 2 metų trukmės tyrimo su pelėmis metu nustatytas padidėjęs piktybinių limfomų pasireiškimo dažnis, gyvūnams skiriant 0,25 mg/kg kūno svorio ir didesnes dozes, kurios atitinka apytiksliai 6 kartus didesnę ribą nei sisteminė ekspozicija žmogui (AUC) skiriant 0,5 mg paros dozę.

Tyrimų su gyvūnais metu nenustatyta nei mutageninių, nei klastogeninių fingolimodo savybių.

Jis neįtakoja žiurkių patinų spermatozoidų skaičiaus ar judrumo bei žiurkių patinų ir patelių vislumo, gyvūnams skiriant didžiausią tirtą dozę (10 mg/kg kūno svorio), kuri atitinka apytiksliai 150 kartų didesnę ribą nei sisteminė ekspozicija žmogui (AUC) skiriant 0,5 mg paros dozę.

Fingolimodas sukėlė teratogeninį poveikį žiurkėms, kai buvo skiriamos 0,1 mg/kg kūno svorio ar didesnės jo dozės. Skiriant šią dozę, vaistinio preparato ekspozicija žiurkėms buvo panaši į ekspoziciją pacientams, vartojantiems terapines vaistinio preparato dozes (0,5 mg). Dažniausi vaisiaus vidaus organų vystymosi sutrikimai buvo išliekantis arterinis latakas ir skilvelių pertvaros defektas. Teratogeninis poveikis triušiams nebuvo išsamiai įvertintas, tačiau skiriant 1,5 mg/kg kūno svorio ir didesnes dozes, pastebėtas padidėjęs embrionų ir vaisių kritimų dažnis, o skiriant 5 mg/kg kūno svorio dozę, sumažėjo gyvybingų vaisių ir taip pat sulėtėjo vaisių augimas. Skiriant šias dozes, vaistinio preparato ekspozicija triušiams buvo panaši į ekspoziciją pacientams.

Žiurkių patelėms skiriant vaistinio preparato dozes, kurios joms nesukėlė toksinio poveikio, jų F1 kartos palikuonių išgyvenamumas ankstyvuoju laikotarpiu po atsivedimo sumažėjo. Tačiau fingolimodo skyrimas nekeitė F1 kartos palikuonių kūno svorio, vystymosi, elgesio ir vislumo.

Jo išsiskyrė į gyvūnų, kuriems vaistinio preparato buvo skiriama žindymo metu, pieną, o vaistinio preparato koncentracija piene buvo 2-3 kartus didesnė nei patelių kraujo plazmoje nustatoma vaistinio preparato koncentracija. Fingolimodas ir jo metabolitai praeina pro vaikingų triušių patelių placentos barjerą.

Gyvūnų jauniklių tyrimai

Dviejų toksinio poveikio žiurkių jaunikliams tyrimų duomenys rodo nedidelį poveikį neuro-elgseniniam atsakui, sulėtėjusiam lytiniam brendimui ir susilpnėjusiam imuniniam atsakui į kartotinę stimuliaciją moliuskų hemocianinu (angl. *keyhole limpet haemocyanin* – *KLH*), tačiau šis poveikis nebuvo vertinamas kaip nepageidaujamas. Iš esmės, su vaistinio preparato vartojimu susijęs fingolimodo poveikis gyvūnų jaunikliams buvo panašus į nustatytąjį suaugusioms žiurkėms, kai buvo skiriamos panašios dozės, išskyrus poveikį kaulų mineralinio tankio pokyčiams ir neuro-elgseniniams sutrikimams (stebėtas susilpnėjęs išgąščio atsakas klausos dirgikliams), kurie pastebėti skiriant 1,5 mg/kg ir didesnes dozes jaunikliams. Tačiau žiurkių jaunikliams nebuvo nustatyta lygiųjų raumenų hipertrofijos plaučiuose atvejų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Kalcio-vandenilio fosfatas dihidratas
Glicinas
Bevandenis koloidinis silicio oksidas
Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Spausdinimo rašalas

Šelakas (E904)

Propilenglikolis (E1520)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Kalio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PCTFE-aluminio lizdinės plokštelės

Pakuočių dydžiai:

28, 30 84 arba 98 kietosios kapsulės.

Sudėtinėse pakuotėse yra 84 (3 pakuotės po 28) kietosios kapsulės.

Kalendorinėse pakuotėse yra 28 arba 84 kietosios kapsulės.

Dalomosiose lizdinėse plokštelėse yra 7x1, 28x1, 90x1 arba 98x1 kietosios kapsulės.

PVC/PE/PVdC-aluminio lizdinės plokštelės

Pakuočių dydžiai:

28, 30 84 arba 98 kietosios kapsulės.

Sudėtinėse pakuotėse yra 84 (3 pakuotės po 28) kietosios kapsulės.

Kalendorinėse pakuotėse yra 28 arba 84 kietosios kapsulės.

Dalomosiose lizdinėse plokštelėse yra 7x1, 28x1, 90x1 arba 98x1 kietosios kapsulės.

Balti apvalūs buteliukai su baltu nepermatomu vaikų sunkiai atidaromu PP uždoriu ir aliumininu indukciniu įklotu

Pakuočių dydžiai: 90 arba 100 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1573/001
EU/1/21/1573/002
EU/1/21/1573/003
EU/1/21/1573/004
EU/1/21/1573/005
EU/1/21/1573/006
EU/1/21/1573/007
EU/1/21/1573/008
EU/1/21/1573/009
EU/1/21/1573/010
EU/1/21/1573/011
EU/1/21/1573/012
EU/1/21/1573/013
EU/1/21/1573/014
EU/1/21/1573/015
EU/1/21/1573/016
EU/1/21/1573/017
EU/1/21/1573/018
EU/1/21/1573/019
EU/1/21/1573/020
EU/1/21/1573/021
EU/1/21/1573/022
EU/1/21/1573/023
EU/1/21/1573/024

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. rugpjūčio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komarom
H-2900
Vengrija

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registruotojo bylos 1.8.2. modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš tiekiant Fingolimod Mylan į rinką kiekvienoje šalyje narėje Registruotojas privalo suderinti su nacionaline kompetentinga institucija mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką bus tiekiamas Fingolimod Mylan, visi Fingolimod Mylan galintys skirti gydytojai bus aprūpinti mokomąja medžiaga, kurią sudarys:

1. Preparato charakteristikų santrauka (PCS);
2. gydytojo žymimas kontrolinis sąrašas suaugusiems pacientams ir vaikams, kurį reikėtų apsvarstyti prieš skiriant Fingolimod Mylan;
3. Vadovas pacientui, tėvams ar globėjams, kurį reikia pateikti visiems pacientams, jų tėvams (ar teisiškai įgaliotiems atstovams) bei globėjams;
4. nėštumui specifinė pacientės priminimo kortelė, kurią reikia pateikti visoms pacientėms ir prireikus jų tėvams (ar teisiškai įgaliotiems atstovams) bei globėjams.

Gydytojo žymimas kontrolinis sąrašas

Gydytojo žymimame kontroliniame sąrašas turi būti tokia toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- Paciento būklės stebėjimo nurodymai pradedant gydymą:
Prieš skiriant pirmąją dozę
 - prieš pirmosios Fingolimod Mylan dozės skyrimą užregistruoti pradinę EKG;
 - prieš pirmosios Fingolimod Mylan dozės skyrimą išmatuoti kraujospūdį;
 - prieš pradedant gydyti (per pastaruosius 6 mėnesius) ištirti kepenų funkcijos rodiklius, įskaitant transaminazių aktyvumą ir bilirubino koncentraciją serume;
 - prieš pradedant skirti gydymą Fingolimod Mylan pacientus, kurie serga cukriniu diabetu ar anksčiau sirgo uveitu, nusiųsti akių ištyrimui;
 - prieš paskiriant gydymą privaloma įsitikinti, kad pacientei atlikto nėštumo testo rezultatas yra neigiamas.

Įki 6 valandų po pirmosios dozės vartojimo

- po pirmosios Fingolimod Mylan dozės vartojimo 6 valandas stebėti pacientų būklę dėl bradikardijos požymių ir simptomų pasireiškimo, širdies susitraukimų dažnį ir kraujospūdį matuoti kas valandą. Rekomenduojama registruoti nuolatine (realaus laiko) EKG;
- praėjus 6 valandų trukmės stebėjimo laikotarpiui užregistruoti EKG.

Nuo 6 iki 8 valandų po pirmosios dozės vartojimo

- jeigu praėjus 6 valandoms po pirmosios vaistinio preparato dozės vartojimo širdies susitraukimų dažnis yra mažiausias, jį reikia matuoti toliau dar bent 2 valandas, kol širdies susitraukimų dažnis pradeda didėti.
- Rekomendacijos vėl pradedant skirti gydymą Fingolimod Mylan po to, kai gydymas buvo laikinai nutrauktas:
Vėl pradėjus vartoti vaistinio preparato rekomenduojamas toks pat paciento būklės stebėjimo pobūdis, kaip ir pradedant vartoti pirmąją dozę, tais atvejais, kai gydymas buvo nutrauktas:
 - vienai dienai ar ilgiau per pirmąsias 2 gydymo savaites;
 - ilgiau kaip 7 dienoms per 3-iąją ir 4-ąją gydymo savaites;
 - ilgiau kaip 2 savaitėms po pirmojo gydymo mėnesio.
- Paciento būklės stebėjimo per naktį rekomendacijos po pirmosios vaistinio preparato dozės vartojimo (arba tuomet, kai vėl pradedant vartoti vaistinio preparato reikalingas toks pat paciento būklės stebėjimo pobūdis, kaip ir pradedant vartoti pirmąją dozę):
 - širdies susitraukimų dažnį matuoti toliau (mažiausiai per naktį) medicinos įstaigoje, kol simptomai išnyks, tiems pacientams, kuriems prireikė skirti farmakologinių priemonių būklės stebėjimo po pirmosios dozės vartojimo laikotarpiu arba vėl pradėjus vartoti vaistinio preparato po gydymo nutraukimo. Po antrosios Fingolimod Mylan dozės vartojimo reikia kartoti visus veiksmus, kaip ir pradedant vartoti pirmąją dozę;

- širdies susitraukimų dažnį matuoti toliau (mažiausiai per naktį) medicinos įstaigoje, kol simptomai išnyks, šiems pacientams:
 - kuriems bet kuriuo metu pasireiškia trečiojo laipsnio AV blokada;
 - kuriems 6 valandų trukmės stebėjimo laikotarpiu nustatoma:
 - a. širdies susitraukimų dažnis suaugusiems mažesnis kaip 45 kartai per minutę, 12 metų ir vyresniems vaikams yra mažesnis kaip 55 kartai per minutę, o 10-12 metų vaikams – mažesnis kaip 60 kartų per minutę,
 - b. naujai atsiradusi antrojo ar didesnio laipsnio AV blokada,
 - c. QTc intervalas ≥ 500 ms.
- Fingolimod Mylan draudžiama skirti pacientams, kai:
 - nustatytas imunodeficitas sindromas;
 - yra padidėjusi oportunistinių infekcijų pasireiškimo rizika, įskaitant pacientus, kuriems susilpnėjusi imuninė sistema (pavyzdžiui, tiems, kurie šiuo metu vartoja imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų ar kuriems susilpnėjusi imuninė dėl anksčiau vartotų vaistinių preparatų);
 - yra ūminė aktyvi infekcija, aktyvi lėtinė infekcija (hepatitas, tuberkuliozė);
 - nustatyta aktyvi vėžinė liga;
 - yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*);
 - per pastaruosius 6 mėnesius nustatytas miokardo infarktas (MI), nestabili krūtinės angina, insultas/praeinantis smegenų išemijos priepuolis (PSIP), dekompensuotas širdies nepakankamumas (reikalaujantis stacionaraus gydymo) arba Niujorko širdies asociacijos (NYHA) funkcinio pajėgumo III/IV funkcinės klasės širdies nepakankamumas;
 - yra sunki širdies aritmija, kai reikalingas antiaritmijos gydymas Ia klasės ar III klasės antiaritmiais vaistais;
 - yra antrojo laipsnio Mobitz II tipo atrioventrikulinė (AV) blokada ar trečiojo laipsnio AV blokada, arba sinusinio mazgo silpnumo sindromas, jei jie nenaudoja širdies stimulatoriaus;
 - pradinis QTc intervalas yra ≥ 500 ms;
 - nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingos kontracepcijos;
 - yra padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Fingolimod Mylan nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems:
 - yra sinoatrialinio laidumo blokada;
 - pailgėjęs QTc intervalas >470 ms (suaugusioms moterims), >460 ms (mergaitėms ir paauglėms) arba >450 ms (suaugusiems vyrams, berniukams ir paaugliams);
 - anksčiau buvo sustojusi širdis;
 - yra sunki miego apnėja;
 - anksčiau buvo simptomus sukėlusios bradikardija;
 - anksčiau buvo pasikartojančios sinkopės;
 - yra nekontroliuojama hipertenzija.

Jeigu svarstoma skirti gydymą Fingolimod Mylan šiems pacientams, laukiama nauda turi viršyti galimą riziką, reikia pasikonsultuoti su kardiologu dėl tinkamų būklės stebėjimo priemonių, taip pat pacientų būklę rekomenduojama stebėti mažiausiai per naktį.

- Fingolimod Mylan nerekomenduojama skirti pacientams, kurie kartu vartoja širdies susitraukimų dažnį mažinančių vaistinių preparatų. Jeigu svarstoma skirti gydymą Fingolimod Mylan šiems pacientams, laukiama nauda turi viršyti galimą riziką, reikia pasikonsultuoti su kardiologu dėl gydymo keitimo į širdies susitraukimų dažnio nemažinančius vaistinius preparatus, o jei tai neįmanoma, – dėl tinkamų būklės stebėjimo priemonių. Pacientų būklę rekomenduojama stebėti mažiausiai per naktį.
- Fingolimod Mylan mažina limfocitų skaičių periferiniame kraujyje. Limfocitų skaičių periferiniame kraujyje reikia nustatyti visiems pacientams prieš pradėdant skirti vaistinio preparato (per paskutiniuosius 6 mėnesius arba nutraukus ankstesnį gydymą) ir vėliau stebėti

gydymo Fingolimod Mylan metu. Jeigu pakartotinai tiriant nustatoma, kad limfocitų skaičius yra $<0,2 \times 10^9/l$, gydymą reikia laikinai nutraukti. Atnaujinant gydymą Fingolimod Mylan reikia skirti patvirtintas dozes po 0,5 mg kartą per parą (arba po 0,25 mg kartą per parą 10 metų ir vyresniems vaikams, kurių kūno svoris yra ≤ 40 kg). Kitos dozavimo schemos nėra registruotos.

- Fingolimod Mylan sukelia imunosupresinį poveikį, dėl kurio atsiranda infekcijos pavojus pacientams, įskaitant oportunistines infekcijas, kurios gali būti mirtinos, ir padidina limfomų (įskaitant *mycosis fungoides*) bei kitų piktybinių navikų, ypač odos, išsivystymo riziką. Pacientų priežiūra turi apimti ištyrimą tiek dėl piktybinių odos navikų, tiek ir dėl *mycosis fungoides*. Gydytojai turi atidžiai stebėti pacientus, ypač tuos, kuriems yra gretutinės būklės ar žinomi veiksniai, pavyzdžiui, ankstesnis imunosupresinis gydymas. Jei įtariama ši rizika, gydytojas turi apsvarstyti gydymo nutraukimą kiekvienu konkrečiu atveju.
 - Pacientams, kuriems pasireiškia ūminė aktyvi infekcija, reikia atidėti vaistinio preparato vartojimo pradžią iki infekcijos simptomų išnykimo. Reikia apsvarstyti laikino gydymo nutraukimo galimybę, pasireiškus sunkiai infekcijai. Kartu vartoti priešvėžinių, imuninę sistemą moduluojančių ar ją slopinančių vaistinių preparatų negalima dėl adityvaus poveikio imuninei sistemai rizikos. Dėl tos pačios priežasties sprendimas paskirti ilgalaikį gretutinį gydymą kortikosteroidais turi būti priimtas tik atidžiai apsvarsčius.
 - Rekomenduojama stebėti odos pakitimus dėl galimo pamatinių (bazalinių) ląstelių karcinomos ir kitų odos navikų, įskaitant piktybinę melanomą, plokščiųjų ląstelių karcinomą, Kapoši (*Kaposi*) sarkomą ir Merkel ląstelių karcinomą, pasireiškimo, bei tikslingas medicininis odos įvertinimas prieš pradėdant skirti gydymą ir vėliau kas 6-12 mėnesių, atsižvelgiant į klinikines aplinkybes. Nustačius įtartinų pažaidų, pacientą reikia nukreipti dermatologo konsultacijai. Perspėkite pacientus, kad vengtų buvimo saulės šviesoje be atitinkamos apsaugos. Šiems pacientams kartu negalima skirti fototerapijos su UV-B spinduliais arba PUVA fotochemoterapijos.
- Specifinės skiepavimo rekomendacijos pacientams, kuriems pradamas skirti gydymas fingolimodu.
 - Pacientams, kuriems sveikatos priežiūros specialistai nėra patvirtinę persirgtų vėjaraupių arba kuriems nėra dokumentuotas visas vakcinacijos nuo vėjaraupių kursas, reikia iširti antikūnus prieš *varicella zoster* virusą (VZV). Pacientus, kuriems šių antikūnų nenustatoma, prieš paskiriant gydymą rekomenduojama paskiepyti visu vakcinu nuo vėjaraupių kursu, o Fingolimod Mylan vartojimo pradžią reikia atidėti vienam mėnesiui, kad pasireikštų visas vakcinacijos poveikis.
- Pacientams reikia nurodyti nedelsiant pranešti vaistinio preparato išrašiusiam gydytojui apie pasireiškusius infekcijų požymius ar simptomus Fingolimod Mylan vartojimo metu ir dar iki dviejų mėnesių nuo gydymo pabaigos.
 - Pacientams, kurių ligos simptomai ir požymiai atitinka encefalito, kriptokokinio meningito ar meningoencefalito, turėtų būti atliktas greitas diagnostinis įvertinimas; jeigu nustatoma ši liga, reikia paskirti tinkamą gydymą.
 - Fingolimod Mylan gydymo metu gauta pranešimų apie sunkius, gyvybei pavojingus, o kartais ir mirtinus encefalito, meningito ar meningoencefalito atvejus, kuriuos sukėlė paprastosios pūslelinės (*herpes simplex* virusas, HSV) ir VZV.
 - Gauta pranešimų apie kriptokokų sukeltą meningito atvejus, kartais mirtinus, pasireiškusius praėjus maždaug 2-3 metams nuo gydymo pradžios, nors tikslus priežastinis ryšys su gydymo trukme nežinomas.
 - Progresuojančios daugiažidinės leukoencefalopatijos (PDL) atvejų pasireiškė praėjus

maždaug 2-3 metams nuo monoterapijos pradžios, nors tiksli gydymo trukmės įtaka nežinoma.

Gydytojai turi būti budrūs dėl klinikinių PDL simptomų pasireiškimo ar MRT būdingų pokyčių. Jeigu įtariamas PDL pasireiškimas, gydymą Fingolimod Mylan reikia nutraukti, kol nebus atmesta PDL galimybė.

- Po vaistinio preparato registracijos buvo gauta pranešimų apie žmogaus papilomos viruso (ŽPV) sukeltos infekcijos, įskaitant papilomas, displazijų, kartų ir su ŽPV susijusio vėžio, atvejus. Laikantis įprastos klinikinės praktikos, pacientams rekomenduojama patikra nuo vėžio, įskaitant *Pap* testo atlikimą, bei skiepijimas nuo su ŽPV susijusių vėžinių ligų.
- Reikia apsvarstyti išsamaus akių tyrimo poreikį:
 - praėjus 3-4 mėnesiams nuo Fingolimod Mylan vartojimo pradžios, kad būtų galima anksti nustatyti regėjimo sutrikimus, pasireiškiančius dėl vaistinio preparato sukeltos tinklainės geltonosios dėmės edemos;
 - cukriniu diabetu sergantiems arba anksčiau uveitu sirgusiems pacientams Fingolimod Mylan vartojimo metu.
- Fingolimod Mylan sukelia teratogeninį poveikį. Jo draudžiama vartoti vaisingoms moterims (įskaitant paaugles), kurios nenaudoja veiksmingos kontracepcijos, o taip pat nėščioms moterims.
 - Prieš paskiriant gydymą privaloma įsitikinti, kad pacientei atlikto nėštumo testo rezultatas yra neigiamas, o nėštumo testą privaloma kartoti tinkamais intervalais.
 - Vaisingos moterys, įskaitant paaugles, jų tėvus (ar teisiškai įgaliotus atstovus) bei globėjus prieš paskiriant gydymą ir vėliau reguliariai gydymo metu reikia informuoti apie didelę Fingolimod Mylan keliamą riziką vaisiui, o taip pat joms (jiems) reikia duoti nėštumui specifinę pacientės priminimo kortelę.
 - Vaisingoms moterims būtina naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones Fingolimod Mylan vartojimo metu ir dar du mėnesius po gydymo nutraukimo.
 - Gydymo metu moterys privalo nepastoti. Jeigu moteris pastoja gydymosi metu, Fingolimod Mylan vartojimą būtina nutraukti. Nutraukus gydymą Fingolimod Mylan moteriai pastojus arba dėl nėštumo planavimo, reikia įvertinti ligos aktyvumo atsinaujinimo galimybę. Moterį reikia informuoti apie gydymo Fingolimod Mylan keliamo žalingo poveikio vaisiui riziką, taip pat reikia atlikti tyrimus ultragarsu.
 - Gydymą Fingolimod Mylan būtina nutraukti likus 2 mėnesiams iki nėštumo planavimo.
- Taip pat gauta pranešimų apie kai kuriuos ūminio kepenų nepakankamumo, kai reikalinga kepenų transplantacija, ir kliniškai reikšmingus kepenų pažaidos atvejus. Todėl reikia atidžiai stebėti kepenų funkcijos tyrimų rodiklius.
 - Prieš pradėdant gydyti reikia žinoti neseniai (t. y., per paskutiniuosius 6 mėnesius) atliktų transaminazių aktyvumo ir bilirubino koncentracijos tyrimų rezultatus.
 - Gydymo metu, kai klinikinių simptomų nepasireiškia, kepenų transaminazių aktyvumą ir bilirubino koncentraciją serume reikia tirti praėjus 1, 3, 6, 9 ir 12 mėnesių nuo gydymo pradžios bei reguliariai vėliau iki 2 mėnesių po Fingolimod Mylan vartojimo nutraukimo.
 - Gydymo metu, nesant klinikinių simptomų, jeigu kepenų transaminazių aktyvumas padidėja daugiau kaip 3, bet mažiau kaip 5 kartus virš VNR, nesant padidėjusiai bilirubino koncentracijai serume, jas tirti reikia dažniau, taip pat kartu reikia iširti

bilirubino koncentraciją ir šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumą serume, siekiant nustatyti, ar jos toliau didėja, ir nustatyti, ar yra alternatyvi kepenų funkcijos sutrikimo etiologija. Jeigu kepenų transaminazių aktyvumas padidėja bent 5 kartus virš VNR arba mažiausiai 3 kartus virš VNR ir yra susijusios su bet koku bilirubino koncentracijos padidėjimu serume, Fingolimod Mylan vartojimą reikia nutraukti. Reikia tęsti kepenų funkcijos rodiklių stebėjimą. Jeigu serumo tyrimų rodikliai normalizuojasi (įskaitant atvejus, kai nustatoma alternatyvi kepenų funkcijos sutrikimo priežastis), Fingolimod Mylan vartojimą galima atnaujinti, kruopščiai įvertinus naudos ir rizikos santykį pacientui.

- Reikia skirti patvirtintas dozes po 0,5 mg kartą per parą (arba po 0,25 mg kartą per parą 10 metų ir vyresniems vaikams, kurių kūno svoris yra ≤ 40 kg). Kitos dozavimo schemos nėra registruotos.
- Po vaistinio preparato registracijos kai kuriems pacientams, nutraukusiems Fingolimod Mylan vartojimą, retai buvo pastebėta sunkių ligos paūmėjimo atvejų. Reikia pasvarstyti ypatingai aktyvios ligos paūmėjimo galimybę.
- Gauta pranešimų apie traukulių atvejus, įskaitant, epilepsinę būklę. Gydytojai turi būti budrūs dėl galimo traukulių pasireiškimo ir ypatingai tiems pacientams, kuriems jų buvo pasireiškę anksčiau arba kuriems anksčiau buvo nustatyta epilepsijos diagnozė ar yra šeiminė epilepsijos anamnezė.
- Gydytojai kiekvienam pacientui kasmet turi iš naujo įvertinti gydymo Fingolimod Mylan naudą ir galimą riziką, ypatingai vaikams.
- Gydytojai pacientams, jų tėvams ar globėjams turi duoti Vadovą pacientui, tėvams ar globėjams bei neštumui specifinę pacientės priminimo kortelę.

Saugumo savybių pobūdis vaikams yra panašus į nustatytąjį suaugusiesiems, todėl suaugusiesiems nurodyti išpėjimai ir atsargumo priemonės taip pat taikomi vaikams.

Specifiškai vaikams gydytojai turėtų:

- įvertinti brendimo stadiją pagal Tanner, išmatuoti ūgį ir kūno svorį pagal įprastinę klinikinę praktiką;
- stebėti širdies ir kraujagyslių būklę;
- imtis atsargumo priemonių, kai skiriama pirmoji dozė arba pacientams keičiamas gydymas iš 0,25 mg dozės į 0,5 mg paros dozę, kadangi gali pasireikšti bradiaritmijos;
- stebėti pacientų būklę dėl depresijos ir nerimo požymių bei simptomų pasireiškimo;
- pacientams pabrėžti būtinybę nuolat ir tinkamai vartoti vaistinio preparato, ypatingai nurodant informaciją apie gydymo nutraukimo riziką bei kartotinio širdies ir kraujagyslių būklės stebėjimo svarbą;
- pabrėžti imunosupresinį Fingolimod Mylan poveikį;
- apsvarstyti viso skiepavimo plano užbaigimą prieš pradėdami skirti Fingolimod Mylan;
- pateikti rekomendacijas dėl traukulių stebėjimo.

Vadovas pacientui, tėvams ar globėjams

Vadove pacientui, tėvams ar globėjams turi būti tokia toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- apie tai, kas yra Fingolimod Mylan ir kaip jis veikia;
- kas yra išsėtinė sklerozė;
- pacientai turi perskaityti visą pakuotės lapelį prieš pradėdami vartoti vaisto, taip pat pacientai turi pasilikti pakuotės lapelį tiems atvejams, jeigu prireiktų pasitikslinti informaciją gydymo metu;
- nepageidaujamų reakcijų pranešimo svarba;

- pacientams reikia užregistruoti pradinę EKG ir išmatuoti kraujospūdį prieš pirmosios Fingolimod Mylan dozės vartojimą;
- pacientams reikia išmatuoti širdies susitraukimų dažnį 6 ar daugiau valandų po pirmosios Fingolimod Mylan dozės vartojimo, įskaitant kas valandą nustatomus pulso dažnį ir kraujospūdį. Pirmąsias 6 valandas pacientams gali būti paskirta nuolatinė EKG. Pacientams po 6 valandų taip pat reikia užregistruoti EKG, o kai kuriais atvejais būklę reikės stebėti gydymo įstaigoje per naktį;
- pacientai turi paskambinti gydytojui tais atvejais, kai vaistinio preparato vartojimas buvo laikinai nutrauktas, kadangi atnaujinant vaistinio preparato vartojimą gali reikėti vėl stebėti paciento būklę taip pat, kaip ir po pirmosios vaistinio preparato dozės vartojimo, priklausomai nuo to, kiek laiko nevartojo vaistinio preparato ir kada tai įvyko nuo gydymo Fingolimod Mylan pradžios;
- pacientai turi nedelsiant pranešti apie pasireiškusius simptomus, kurie rodo sumažėjusį širdies susitraukimų dažnį (pavyzdžiui, apie galvos svaigimą, svaigulį, pykinimą ar širdies plakimo pojūtį) po pirmosios Fingolimod Mylan dozės vartojimo;
- Fingolimod Mylan nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems nustatyta širdies liga arba kurie kartu vartoja širdies susitraukimų dažnį mažinančių vaistinių preparatų; pacientai turi pasakyti bet kuriam gydytojui, pas kurį lankosi, kad vartoja Fingolimod Mylan;
- informacija apie infekcijos požymius ir simptomus, apie kuriuos reikia nedelsiant pranešti vaistinio preparato išrašiusiam gydytojui Fingolimod Mylan vartojimo metu ir dar iki dviejų mėnesių nuo gydymo pabaigos, įskaitant;
 - kai skauda galvą su lydinčiu sprando sąstingiu, atsirado jautrumas šviesai, jeigu karščiuojate, jaučiatės taip, tarsi sirgtumėte gripu, pasireiškė pykinimas, išbėrimas, juostinė pūslelinė ir (ar) sumišimas arba traukuliai (priepuoliai) (tai gali būti meningito ir (ar) encefalito simptomai, sukelti grybelinės ar virusinės infekcijos),
 - kai atsirado silpnumas ar regėjimo pokyčiai, ar atsirado nauji arba patiriami IS simptomai pablogėjo (tai gali būti progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos [PDL] požymiai);
- vaistinio preparato paskyręs gydytojas įvertins poreikį pacientui dalyvauti patikroje nuo vėžio, įskaitant *Pap* testo atlikimą, bei pasiskiepyti nuo su ŽRV infekcija susijusių vėžinių ligų, laikantis įprastinės praktikos;
- informacija apie tai, kad reikia nedelsiant pranešti vaistinio preparato išrašiusiam gydytojui apie pasireiškusius regėjimo sutrikimo požymius Fingolimod Mylan vartojimo metu ir dar iki dviejų mėnesių nuo gydymo pabaigos;
- informacija apie tai, kad Fingolimod Mylan veikia teratogeniškai. Vaisingoms moterims, įskaitant paaugles:
 - gydytojai turi pateikti informaciją prieš pradėdant gydymą ir reguliariai gydymo metu apie Fingolimod Mylan keliamą didelę riziką vaisiui bei apie tai, kad vaisto draudžiama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingų kontracepcijos priemonių, o taip pat joms reikia duoti nėštumui specifinę pacientės priminimo kortelę;
 - turi būti neigiamas nėštumo testo rezultatas prieš pradėdant gydymą Fingolimod Mylan;
 - reikia naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones Fingolimod Mylan vartojimo metu ir dar mažiausiai du mėnesius po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo;
 - reikia nedelsiant pranešti vaistinio preparato išrašiusiam gydytojui apie Fingolimod Mylan vartojimo metu ir dar mažiausiai du mėnesius po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo pasireiškusius visus nėštumo atvejus (planuotus ar neplanuotus);
- pacientams reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus prieš pradėdant skirti gydymą Fingolimod Mylan ir stebėti kepenų funkcijos rodiklius praėjus 1, 3, 6, 9 ir 12 mėnesių nuo Fingolimod Mylan vartojimo pradžios bei reguliariai vėliau iki 2 mėnesių po Fingolimod Mylan vartojimo nutraukimo. Pacientai turi pranešti gydytojui, jeigu pastebėtų odos ar akių baltymų pageltimą, nenormaliai tamsų šlapimą, skausmą dešinėje pilvo srityje, nuovargį, sumažėjusį nei įprastai alkio jausmą arba jeigu pasireikštų nepaaiškinamas pykinimas ir vėmimas, nes tai gali būti kepenų pažeidimo požymiai;
- išsėtine skleroze sergantiems ir Fingolimod Mylan vartojusiems pacientams nustatyta odos vėžio atvejų. Pacientai turi nedelsdami pranešti gydytojui, jeigu pastebėtų kokių nors odos

- gumbelių (pvz., šviesių perlo spalvos gumbelių), dėmių ar atvirų per kelias savaites negyjančių žaizdų. Odos vėžio simptomai gali būti tokie: nenormalios odos audinio išaugos ar odos pokyčiai (pvz., pakitęs apgamas), kai laikui bėgant kinta jų spalva, forma ar dydis;
- gali pasireikšti traukulių. Gydytojui reikia pasakyti apie anksčiau nustatytą epilepsijos diagnozę arba apie tai, kad šeimos nariai sirgo epilepsija;
 - nutraukus gydymą Fingolimod Mylan gali vėl suaktyvėti liga. Vaistinio preparato paskyręs gydytojas turi nuspręsti, ar reikia stebėti paciento būklę po gydymo Fingolimod Mylan nutraukimo bei kaip tai daryti.

Specifiškai vaikams:

Reikia apsvarstyti toliau nurodytą informaciją:

- gydytojai turi įvertinti brendimo stadiją pagal Tanner, išmatuoti ūgį ir kūno svorį pagal įprastinę klinikinę praktiką;
- reikia imtis atsargumo priemonių, kai skiriama pirmoji Fingolimod Mylan dozė arba kai pacientams keičiamas gydymas iš 0,25 mg dozės į 0,5 mg paros dozę;
- žinoma, kad išsėtine skleroze sergantiems pacientams gali dažniau pasireikšti depresija ir nerimas, o šių sutrikimų taip pat nustatyta Fingolimod Mylan vartojusiems vaikams;
- širdies būklės stebėjimo rekomendacijos;
- pacientams reikia pabrėžti būtinybę nuolat ir tinkamai vartoti vaistinio preparato, ypačiai nurodant informaciją apie gydymo nutraukimo riziką bei kartotinio širdies ir kraujagyslių būklės stebėjimo svarbą;
- infekcijos požymiai ir simptomai;
- traukulių stebėjimo rekomendacijos.

Nėštumui specifinė pacientės priminimo kortelė

Nėštumui specifinėje pacientės priminimo kortelėje turi būti pateikta toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- Fingolimod Mylan draudžiama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingų kontracepcijos priemonių;
- prieš paskirdamas gydymą ir reguliariai gydymo metu pacientės gydytojas informuos apie Fingolimod Mylan keliamo teratogeninio poveikio riziką bei reikiamus veiksmus, skirtus šiai rizikai išvengti;
- Fingolimod Mylan vartojimo metu pacientės privalo naudoti veiksmingą kontracepciją;
- prieš pradėdant gydymą būtina atlikti nėštumo testą ir gydytojo privalo būti patvirtintas neigiamas testo rezultatas. Šį testą privaloma kartoti tinkamais intervalais;
- pacientės gydytojas informuos apie būtinybę gydymosi metu ir dar 2 mėnesius po gydymo nutraukimo naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones;
- gydytojais konsultuos pacientės joms pastojus bei patars dėl visų nėštumų išeičių įvertinimo;
- gydymosi metu moteris privalo nepastoti. Jeigu moteris pastoja arba ketina pastoti, Fingolimod Mylan vartojimą privaloma nutraukti;
- pacientės turi nedelsdamos pranešti gydytojui, jeigu nutraukus gydymą Fingolimod Mylan išsėtinės sklerozės simptomai pablogėja.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fingolimod Mylan 0,5 mg kietosios kapsulės
fingolimodum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 0,5 mg fingolimodo (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės

28 kietosios kapsulės

30 kietųjų kapsulių

84 kietosios kapsulės

98 kietosios kapsulės

Kalendorinė pakuotė: 28 kietosios kapsulės

Kalendorinė pakuotė: 84 kietosios kapsulės

Dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotė: 7x1 kietosios kapsulės

Dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotė: 28x1 kietosios kapsulės

Dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotė: 90x1 kietųjų kapsulių

Dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotė: 98x1 kietosios kapsulės

Buteliuko pakuotė: 90 kietųjų kapsulių

Buteliuko pakuotė: 100 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Kapsulę nuryti visą

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Mylan Ireland Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1573/001
EU/1/21/1573/002
EU/1/21/1573/003
EU/1/21/1573/004
EU/1/21/1573/005
EU/1/21/1573/006
EU/1/21/1573/007
EU/1/21/1573/008
EU/1/21/1573/010
EU/1/21/1573/011
EU/1/21/1573/012
EU/1/21/1573/013
EU/1/21/1573/014
EU/1/21/1573/015
EU/1/21/1573/016
EU/1/21/1573/017
EU/1/21/1573/018
EU/1/21/1573/019
EU/1/21/1573/020
EU/1/21/1573/021
EU/1/21/1573/023
EU/1/21/1573/024

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS KARTONO DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fingolimod Mylan 0,5 mg kietosios kapsulės
fingolimodum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 0,5 mg fingolimodo (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės

Sudėtinė pakuotė: 84 (3 pakuotės po 28) kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną
Kapsulę nuryti visą

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Mylan Ireland Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1573/009

EU/1/21/1573/022

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**VIDINĖ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĒLYNOJO LANGELIO)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Fingolimod Mylan 0,5 mg kietosios kapsulės
fingolimodum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 0,5 mg fingolimodo (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 kietosios kapsulės. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai pardavinėti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną
Kapsulę nuryti visą

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Mylan Ireland Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1573/009

EU/1/21/1573/022

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fingolimod Mylan 0,5 mg kietosios kapsulės
fingolimodum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan Ireland Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

[Kalendorinėms pakuotėms]
S.→P.→A.→T.→K.→Pn.→Š.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOSIOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fingolimod Mylan 0,5 mg kapsulės
fingolimodum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan Ireland Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fingolimod Mylan 0,5 mg kietosios kapsulės
fingolimodum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 0,5 mg fingolimodo (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė.

90 kietųjų kapsulių
100 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną
Kapsulę nuryti visą

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Mylan Ireland Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1573/012

EU/1/21/1573/013

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Fingolimod Mylan 0,5 mg kietosios kapsulės fingolimodas (*fingolimodum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Fingolimod Mylan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Fingolimod Mylan
3. Kaip vartoti Fingolimod Mylan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Fingolimod Mylan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Fingolimod Mylan ir kam jis vartojamas

Kas yra Fingolimod Mylan

Fingolimod Mylan sudėtyje yra veikliosios medžiagos fingolimodo.

Kam Fingolimod Mylan vartojamas

Fingolimod Mylan vartojamas suaugusiems ir vaikams bei paaugliams (10 metų ir vyresniems) recidyvuojančios-remituojančios išsėtinės sklerozės (IS) gydymui, o tiksliau:

- pacientams, kuriems nepadedą gydymas nuo IS;
arba
- pacientams, kurie serga sparčiai besivystančia sunkia IS.

Fingolimod Mylan neišgydo IS, tačiau padeda sumažinti ligos recidyvų skaičių ir sulėtinti IS sukeltą fizinę negalią progresavimą.

Kas yra išsėtinė sklerozė

IS yra ilgai trunkanti būklė, pažeidžianti centrinę nervų sistemą (CNS), kurią sudaro galvos smegenys ir nugaros smegenys. IS metu uždegiminis procesas centrinėje nervų sistemoje suardo aplink nervus esantį apsauginį dangalą (vadinamą mielinu) ir sutrikdo tinkamą nervų veiklą. Šis procesas vadinamas demielinizacija.

Recidyvuojančiai-remituojančiai IS būdingi pasikartojantys sutrikusios nervų sistemos funkcijos simptomų priepuoliai (recidyvai), kurie pasireiškia dėl CNS vykstančio uždegimo. Skirtingiems pacientams atsiranda įvairių simptomų, tačiau paprastai pasireiškia eisenos sutrikimai, jutimų susilpnėjimas, regos sutrikimas ar pusiausvyros sutrikimas. Ligos recidyvo simptomai gali visiškai praeiti jam pasibaigus, tačiau kai kurių sutrikimų gali išlikti.

Kaip Fingolimod Mylan veikia

Fingolimod Mylan padeda apsaugoti nuo imuninės sistemos atakų į CNS, kadangi vaistas mažina kai kurių baltųjų kraujo ląstelių (limfocitų) gebėjimą laisvai judėti žmogaus organizme ir apsaugo nuo jų patekimo į galvos bei nugaros smegenis. Dėl tokio poveikio sumažėja IS sukeltas nervų pažeidimas. Šis vaistas taip pat susilpnina kai kurias Jūsų organizmo imunines reakcijas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Fingolimod Mylan

Fingolimod Mylan vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** fingolimodui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu **susilpnėjęs Jūsų imuninės sistemos atsakas** (dėl imunodeficito sindromo, ligos ar imuninę sistemą slopinančių vaistų vartojimo);
- jeigu Jums yra **ūminė aktyvi infekcija arba aktyvi lėtinė infekcija**, pavyzdžiui, hepatitas ar tuberkuliozė;
- jeigu sergate **aktyvi vėžiu**;
- jeigu Jums yra **sunkių kepenų veiklos sutrikimų**;
- **jei per pastaruosius 6 mėnesius Jūs patyrėte širdies smūgį (širdies priepuolį), krūtinės anginą, insultą arba insulto požymių ar tam tikro tipo širdies nepakankamumo atvejų**;
- jeigu yra tam tikro tipo **nereguliarus ar sutrikęs širdies ritmas** (aritmija), įskaitant pacientus, kuriems elektrokardiograma (EKG) rodo pailgėjusį QT intervalą;
- jeigu **vartojate arba neseniai vartojote vaistų nuo neritmiško širdies susitraukimų dažnio**, pavyzdžiui, chinidino, dizopiramido, amjodarono ar sotalolio;
- jeigu esate **nėščia** arba esate **vaisinga moteris ir nenaudojate veiksmingų kontracepcijos priemonių**.

Jei šie atvejai Jums tinka ar dėl to nesate tikri, **prieš vartodami Fingolimod Mylan pasitarkite su gydytoju**.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Fingolimod Mylan:

- jeigu Jums yra **sunkių kvėpavimo sutrikimų miego metu (sunki miego apnėja)**;
- jeigu Jums kas nors yra sakęs, kad pakitusi Jūsų elektrokardiograma;
- jeigu Jums yra **sumažėjusio širdies susitraukimų dažnio simptomų (pvz., svaigulys, pykinimas ar širdies plakimo pojūtis)**;
- jeigu **vartojate arba neseniai vartojote širdies susitraukimų dažnį mažinančių vaistų** (pavyzdžiui, beta adrenoblokatorių, verapamilio, diltiazemo ar ivabradino, digoksino, cholinesterazę slopinančių vaistų ar pilokarpino);
- jeigu Jums **anksčiau buvo staigių sąmonės netekimo epizodų ar alpimų (sinkopių)**;
- jeigu **Jūs planuojate skiepytis**;
- jeigu **anksčiau nesirgote vėjaraupiais**;
- jeigu Jums yra **arba anksčiau buvo regos sutrikimų** arba kitokių nugarinėje akies dalyje esančios centrinės regos srities (tinklainės geltonosios dėmės) patinimo požymių (geltonosios dėmės edema vadinama būklė, žr. toliau), akies uždegimas ar infekcija (uveitas), **arba jeigu sergate diabetu** (kuris gali sukelti akių sutrikimų);
- jeigu Jums yra **kepenų sutrikimas**;
- jeigu Jums yra **padidėjęs kraujospūdis, kuris sunkiai kontroliuojamas vartojant vaistų**;
- jeigu Jums yra **sunkių plaučių sutrikimų** arba rūkančiojo kosulys.

Jeigu bet kuri iš šių būklių Jums tinka ar dėl to nesate tikri, **prieš vartodami Fingolimod Mylan pasitarkite su gydytoju**.

Sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis (bradikardija) ir nereguliarus širdies susitraukimų ritmas

Gydymo pradžioje arba pradėdant vartoti pirmąją 0,5 mg dozę po to, kai gydymas Jums buvo pakeistas iš 0,25 mg paros dozės, Fingolimod Mylan sumažina širdies susitraukimų dažnį. Dėl to Jūs galite jausti svaigulį ar nuovargį, galite jausti širdies plakimą arba gali sumažėti Jūsų kraujospūdis.

Jeigu toks poveikis yra sunkus, pasakykite gydytojui, kadangi Jums nedelsiant gali reikėti skirti gydymą. Fingolimod Mylan taip pat gali sukelti nereguliarų širdies susitraukimų ritmą, ypač po pirmosios vaisto dozės vartojimo. Nereguliarus širdies susitraukimų ritmas paprastai tampa normaliu greičiau nei per vieną dieną. Sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis paprastai tampa normaliu per vieną mėnesį. Šiuo laikotarpiu paprastai nesitikima kliniškai reikšmingų širdies susitraukimų dažnio pokyčių.

Gydytojas paprašys Jūsų likti jo kabinete ar gydymo įstaigoje mažiausiai 6 valandoms po pirmosios Fingolimod Mylan dozės vartojimo arba pradėjus vartoti pirmąją 0,5 mg dozę po to, kai gydymas Jums buvo pakeistas iš 0,25 mg paros dozės, ir kas valandą matuos Jūsų pulso dažnį bei kraujospūdį, kad vaisto vartojimo pradžioje pasireiškus šalutinių reiškinių, Jums galima būtų skirti tinkamų medicininių priemonių. Prieš pirmosios šio vaisto dozės vartojimą ir praėjus 6 valandų trukmės stebėjimo laikotarpiui Jums turėtų būti užregistruota elektrokardiograma. Šiuo laikotarpiu gydytojas gali nuolat registruoti Jūsų elektrokardiogramą. Jeigu po 6 valandų trukmės stebėjimo laikotarpio Jums bus nustatytas labai sumažėjęs ar mažėjantis širdies susitraukimų dažnis arba jeigu Jūsų elektrokardiogramoje bus nustatyta pakitimų, gali reikėti toliau stebėti Jūsų būklę (dar bent 2 valandas ir galimai per naktį), kol šie pakitimai visiškai išnyks. To paties gali būti prašoma, jeigu vėl pradėsite vartoti Fingolimod Mylan po pertraukos, priklausomai nuo to, kokios trukmės buvo gydymo pertrauka ir kaip ilgai vartojote iki šios pertraukos.

Jeigu Jums yra nereguliarus ar sutrikęs širdies susitraukimų ritmas, jeigu Jūsų elektrokardiogramoje nustatyta pakitimų arba Jums yra padidėjęs pavojus pasireikšti šiems sutrikimams ar pakitimams, taip pat jeigu anksčiau sirgote širdies liga ar širdies nepakankamumu, gydymas Fingolimod Mylan gali būti Jums netinkamas.

Jeigu Jums anksčiau buvo staigių sąmonės netekimo epizodų ar sumažėjusio širdies susitraukimų dažnio atvejų, gydymas Fingolimod Mylan gali būti Jums netinkamas. Jus ištirs kardiologas (širdies ligų specialistas), kuris patars, kaip reikia pradėti vartoti, taip pat patars dėl Jūsų būklės stebėjimo per naktį.

Jeigu vartojate vaistų, kurie gali mažinti Jūsų širdies susitraukimų dažnį, gydymas Fingolimod Mylan gali būti Jums netinkamas. Jums reikės pasikonsultuoti su kardiologu, kuris pasakys, ar Jums galima vartoti kitų širdies susitraukimų dažnio nemažinančių vaistų, kad būtų galima skirti gydymą Fingolimod Mylan. Jeigu kitų kartu vartojamų vaistų pakeisti negalima, kardiologas patars, kaip reikia pradėti vartoti Fingolimod Mylan, taip pat patars dėl Jūsų būklės stebėjimo per naktį.

Jeigu anksčiau nesirgote vėjaraupiais

Jeigu anksčiau nesirgote vėjaraupiais, gydytojas patikrins Jūsų atsparumą šią ligą sukeliančiam virusui (*varicella zoster* virusui). Jeigu nesate apsaugotas nuo šio viruso sukeltos infekcijos, prieš pradėdami vartoti Fingolimod Mylan Jums gali reikėti skiepytis. Jei taip ir bus, gydytojas atidės vartojimo pradžią, kol praeis vienas mėnuo nuo viso skiepavimo kurso pabaigos.

Infekcijos

Fingolimod Mylan mažina baltųjų kraujo ląstelių skaičių (ypatingai limfocitų skaičių). Baltosios kraujo ląstelės kovoja su infekcija. Šio vaisto vartojimo metu (ir dar iki 2 mėnesių po vaisto vartojimo pabaigos) Jūs galite lengviau užsikrėsti infekcijomis. Bet kuri infekcinė liga, kuria jau sergate, gali pablogėti. Gali pasireikšti sunkios ir gyvybei pavojingos infekcijos. Jeigu manote, kad sergate infekcine liga, jeigu karščiuojate, jaučiatės taip, tarsi sirgtumėte gripu, Jums yra juostinė pūslelinė ar skauda galvą su lydinčiu sprando sąstingiu, atsirado jautrumas šviesai, pykinimas, išbėrimas ir (ar) sumišimas arba traukuliai (priepuoliai) (tai gali būti meningito ir (ar) encefalito simptomai, sukelti grybelinės ar *Herpes* viruso infekcijos), iš karto kreipkitės į savo gydytoją, nes tai gali būti rimta ir pavojinga gyvybei.

Jei manote, kad Jūsų IS eiga pasunkėjo (pvz., atsirado silpnumas ar regėjimo pokyčiai) arba jei atsirado naujų simptomų, iš karto praneškite apie tai gydytojui, nes tai gali būti retos smegenų ligos, vadinamos progresuojančia daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL) simptomai, kurią sukelia infekcija. PDL yra rimta būklė, kuri gali sukelti sunkią negalią arba mirtį. Gydytojas apsvarstys magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) atlikimo poreikį, kad galėtų ištirti šią būklę, bei nuspręs, ar Jums reikia nutraukti fingolimodo vartojimą.

Fingolimod Mylan vartojusiems pacientams nustatyta žmogaus papilomos viruso (ŽPV) sukeltos infekcijos, įskaitant papilomos, displazijų, karpų ir su ŽPV susijusio vėžio, atvejų. Gydytojas apsvarstys, ar Jus reikia paskiepyti nuo ŽPV prieš pradėdami gydymą. Jeigu esate moteris, gydytojas taip pat rekomenduos pasitikrinti dėl ŽPV sukeltamų ligų.

Tinklainės geltonosios dėmės edema

Jeigu Jums yra arba anksčiau buvo regos sutrikimų arba kitokių nugarinėje akies dalyje esančios centrinės regos srities (tinklainės geltonosios dėmės) patinimo požymių, akies uždegimas ar infekcija (uveitas), arba diabetas, prieš pradėdami vartoti Fingolimod Mylan Jūsų gydytojas gali paskirti Jums atlikti akių tyrimą.

Jūsų gydytojas gali paskirti Jums atlikti akių tyrimą praėjus 3-4 mėnesiams nuo Fingolimod Mylan vartojimo pradžios.

Geltonoji dėmė yra nedidelė nugarinėje akies dalyje esanti tinklainės sritis, kuri leidžia aiškiai ir ryškiai matyti objektų formas, spalvas bei detales. Fingolimod Mylan vartojimas gali sukelti geltonosios dėmės patinimą, t. y., geltonosios dėmės edema vadinamą būklę. Šis patinimas paprastai pasireiškia per pirmuosius keturis Fingolimod Mylan vartojimo mėnesius.

Tikimybė išsivystyti geltonosios dėmės edemai didesnė, jeigu sergate **diabetu** arba anksčiau sirgote akies uždegimu, vadinamu uveitu. Šiais atvejais Jūsų gydytojas gali paskirti Jums reguliariai atlikti akių tyrimą, kad būtų nustatyta geltonosios dėmės edema.

Jeigu anksčiau Jums yra buvusi geltonosios dėmės edema, pasakykite apie tai gydytojui prieš vėl pradėdami vartoti Fingolimod Mylan.

Geltonosios dėmės edema gali sukelti kai kuriuos tokius pat regos sutrikimo simptomus, kaip ir IS ataka (regos nervo neuritas). Be to, iš pradžių gali nebūti jokių simptomų. Būtinai pasakykite gydytojui, jeigu pasireikštų bet kokių regos pokyčių. Gydytojas gali paskirti Jums atlikti akių tyrimą, ypatingai tuomet, jeigu:

- Jūsų regėjimo lauko centre yra neryškus matymas arba matote šešėlius;
- Jūsų regėjimo lauko centre atsiranda juoda dėmė;
- Jums sutrinka gebėjimas matyti spalvas ar smulkias detales.

Kepenų funkcijos tyrimai

Jums negalima vartoti Fingolimod Mylan, jeigu Jums yra sunkus kepenų sutrikimas. Fingolimod Mylan vartojimas gali pažeisti Jūsų kepenų funkciją. Tikriausiai Jūs nepajusite jokių požymių, tačiau **nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu pastebėsite odos ar akių baltymų pageltimą, nenormaliai tamsų šlapimą (rudos spalvos), skausmą dešinėje skrandžio srityje (pilvo srityje), nuovargį, sumažėjusį, nei įprastai alkio jausmą arba pasireikš nepaaiškinamas pykinimas ir vėmimas. Jeigu bet kurių iš išvardytų simptomų pasireikštų pradėjus vartoti Fingolimod Mylan, **nedelsdami pasakykite gydytojui**.

Prieš gydymą, gydymo metu ir po jo, Jūsų gydytojas skirs atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų Jūsų kepenų funkciją. Jeigu tyrimo rezultatai parodys, kad Jūsų kepenų veikla sutrikusi, Jums gali reikėti nutraukti Fingolimod Mylan vartojimą.

Padidėjęs kraujospūdis

Kadangi Fingolimod Mylan nedaug didina kraujospūdį, gydytojas gali reguliariai tikrinti Jūsų kraujospūdį.

Plaučių sutrikimai

Fingolimod Mylan nežymiai įtakoja plaučių veiklą. Sunkiomis plaučių ligomis sergantiems pacientams ar tiems, kuriems yra rūkančiojo kosulys, gali būti didesnė tikimybė pasireikšti šalutiniam poveikiui.

Kraujo ląstelių skaičius

Palankus gydymosi Fingolimod Mylan poveikis yra sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius Jūsų kraujyje. Šis skaičius paprastai vėl tampa normalus per 2 mėnesius nuo vaisto vartojimo pabaigos. Jeigu Jums reikia atlikti kokius nors kraujo tyrimus, pasakykite gydytojui, kad vartojate šį vaistą.

Priešingu atveju gydytojui gali būti neįmanoma suprasti tyrimo rezultatų, o tam tikriems kraujo tyrimams atlikti gydytojui gali reikėti paimti daugiau kraujo nei įprastai.

Prieš Jums pradėdant vartoti Fingolimod Mylan, Jūsų gydytojas patikrins, ar Jūsų kraujyje yra pakankamas baltųjų kraujo ląstelių skaičius, taip pat gali reguliariai skirti atlikti šiuos tyrimus. Jeigu Jūsų kraujyje nėra pakankamai baltųjų kraujo ląstelių, Jums gali reikėti nutraukti vartojimą.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

Išsėtine skleroze sergantiems ir fingolimodo vartojusiems pacientams pastebėta retų UGES vadinamos būklės pasireiškimo atveju. Simptomai gali būti tokie: staiga prasidėjęs stiprus galvos skausmas, sumišimas, traukuliai ir pakitusi rega. Jeigu vartojimo metu Jums pasireikštų bet kurių iš šių simptomų, iš karto apie tai pasakykite gydytojui, nes tai gali būti rimta.

Vėžys

Gauta pranešimų apie odos vėžio atvejus pacientams, sergantiems IS ir gydytiems fingolimodu. Iš karto pasitarkite su gydytoju, jei pastebėsite kokių nors odos mazgelių (pavyzdžiui, blizgių perlamutrinų mazgelių), dėmių ar atvirų opų, kurie negyja kelias savaites. Odos vėžio simptomai gali pasireikšti nenormaliu augimu ar odos audinių pokyčiais (pvz., pakitusiais apgamais), laikui bėgant gali pakisti spalva, forma ar dydis. Prieš pradėdant vartoti Fingolimod Mylan, būtina atlikti odos tyrimą, siekiant nustatyti, ar Jūs neturite kokių nors odos mazgelių. Gydomo metu gydytojas taip pat atliks reguliarius odos patikrinimus. Jei atsirado odos problemų, gydytojas gali Jus nusiųsti dermatologo konsultacijai, kuris nuspręs ar Jums būtina tikrintis reguliariai.

IS sergantiems ir fingolimodo vartojusiems pacientams buvo nustatyta tam tikro limfinės sistemos vėžio (limfomos) atveju.

Saulės poveikis ir apsauga nuo saulės

Fingolimodas silpnina Jūsų imuninę sistemą. Tai didina riziką susirgti vėžiu, ypač odos vėžiu. Turite vengti saulės ir UV spindulių:

- dėvėti tinkamus apsauginius drabužius;
- reguliariai naudoti priemones nuo saulės nudegimo su didele apsauga nuo UV spindulių.

Neįprasti galvos smegenų pakitimai, susiję su IS paūmėjimu

Fingolimodo vartojantiems pacientams retai pasireiškė didelių galvos smegenų pažaidų, susijusių su IS paūmėjimu. Pasireiškus sunkiems ligos paūmėjimo atvejams, gydytojas apsvarstys būtinybę paskirti MRT tyrimą ir įvertinęs būklę nuspręs, ar reikia nutraukti gydymą.

Ankstesnio gydymo pakeitimas į gydymą Fingolimod Mylan

Gydytojas gali pakeisti Jūsų gydymą beta-interferonu, glatiramero acetatu ar dimetilfumaratu į gydymą Fingolimod Mylan iškart, jeigu nėra jokių anksčiau vartoto vaisto sukeltų sutrikimų požymių. Siekdamas atmesti šių sutrikimų galimybę, gydytojas gali paskirti atlikti kraujo tyrimą. Nutraukus natalizumabo vartojimą, Jums gali tekti palaukti 2-3 mėnesius iki Fingolimod Mylan vartojimo pradžios. Norėdamas pakeisti gydymą teriflunomidu į gydymą Fingolimod Mylan, gydytojas gali Jums patarti palaukti tam tikrą laikotarpį arba paskirti pagreitinotos eliminacijos procedūrą. Jeigu Jums anksčiau buvo skiriamas gydymas alemtuzumabu, būtina išsamiai ištirti Jūsų būklę ir pasitarti su gydytoju prieš nusprendžiant, ar gydymas Fingolimod Mylan Jums tinka.

Vaisingoms moterims

Nėštumo metu vartojamas Fingolimod Mylan gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Prieš paskirdamas gydymą gydytojas paaiškins apie Jums kylančią riziką bei paprašys atlikti nėštumo testą, kad galėtų įsitikinti, jog nesate nėščia. Gydytojas Jums duos kortelę, kurioje bus pateikiami paaiškinimai, kodėl gydymosi Fingolimod Mylan metu neturėtumėte pastoti. Kortelėje taip pat bus pateikiama informacija apie tai, ką turėtumėte daryti, kad šio vaisto vartojimo metu apsisaugotumėte nuo pastojimo. Gydymosi metu ir dar 2 mėnesius po gydymo pabaigos privalote naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones (žr. skyrelį „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

IS paūmėjimas nutraukus gydymą Fingolimod Mylan

Nenutraukite šio vaisto vartojimo ir nekeiskite Jums paskirtos dozės, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu manote, kad nutraukus Fingolimod Mylan vartojimą Jūsų patiriami IS simptomai pablogėjo. Tai gali lemti sunkius padarinius (žr. skyrelį „Nustojus vartoti Fingolimod Mylan“ 3 skyriuje, taip pat 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Senyviems pacientams

Fingolimodo vartojimo patirties senyviems pacientams (vyresniems kaip 65 metų) yra nedaug. Jeigu tai susiję su Jumis, pasitarkite su gydytoju.

Vaikams ir paaugliams

Fingolimod Mylan nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 10 metų vaikams, kadangi vaisto poveikis nebuvo tirtas šios amžiaus grupės IS sergantiems pacientams.

Anksčiau nurodyti įspėjimai ir atsargumo priemonės taip pat taikomi vaikams ir paaugliams. Toliau nurodyta informacija ypatingai svarbi vaikams ir paaugliams bei jų globėjams:

- prieš pradėdamas skirti Fingolimod Mylan, gydytojas įvertins Jums skirtų skiepų pobūdį. Jeigu nebuvote paskiepyti tam tikromis vakcinomis, gali reikėti jomis pasiskiepyti prieš pradėdant gydymą Fingolimod Mylan;
- po pirmosios Fingolimod Mylan dozės vartojimo arba po to, kai gydymas Jums bus pakeistas iš 0,25 mg dozės į 0,5 mg paros dozę, gydytojas stebės Jūsų širdies susitraukimų dažnį bei ritmą (žr. anksčiau poskyrį „Sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis (bradikardija) ir nereguliarus širdies susitraukimų ritmas“);
- pasakykite gydytojui, jeigu prieš pradėdant vartoti Fingolimod Mylan arba gydymo metu Jums pasireiškia traukulių ar priepuolių;
- pasakykite gydytojui, jeigu kenčiate nuo depresijos ar nerimo arba jeigu vartojant Fingolimod Mylan Jums pasireikštų prislėgta nuotaika ar nerimas. Tokiu atveju gali reikėti atidžiaus stebėti jūsų būklę.

Kiti vaistai ir Fingolimod Mylan

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kurių toliau išvardytų vaistų:

- **imuninę sistemą slopinančių ar moduluojančių vaistų**, įskaitant **kitų IS gydyti skiriamų vaistų**, pavyzdžiui, beta interferono, glatiramero acetato, natalizumabo, mitoksantrono, teriflunomido, dimetilfumarato ar alemtuzumabo. Jums negalima vartoti Fingolimod Mylan kartu su šiais vaistais, kadangi tai gali sustiprinti poveikį imuninei sistemai (taip pat žr. skyrelį „Fingolimod Mylan vartoti negalima“);
- **kortikosteroidų**, kadangi gali pasireikšti papildomas poveikis imuninei sistemai;
- **vakcinų**; jeigu Jums reikia skiepytis, pirmiausia pasitarkite su gydytoju. Fingolimod Mylan vartojimo metu ir dar bent 2 mėnesius po to Jums negalima vartoti tam tikro tipo vakcinų (gyvų susilpnintų vakcinų), kadangi jos pačios gali sukelti tas infekcijas, nuo kurių vakcinas turėtų apsaugoti. Šiuo laikotarpiu vartojamos kitos vakcinas gali nebūti tokios veiksmingos, kaip įprastai;
- **širdies susitraukimų dažnį mažinančių vaistų** (pavyzdžiui, beta adrenoblokatorių, tokių kaip atenololis). Fingolimod Mylan vartojimas kartu su šiais vaistais gali sustiprinti poveikį širdies susitraukimų dažniui pirmomis gydymo dienomis;
- **nereguliariam širdies susitraukimų ritmui gydyti skirtų vaistų**, pavyzdžiui, chinidino, dizopiramido, amjodarono ar sotalolio. Jeigu Jūs vartojate šių vaistų, Jums negalima vartoti Fingolimod Mylan, kadangi tai gali sustiprinti poveikį nereguliariam širdies susitraukimų ritmui (taip pat žr. poskyrį „Fingolimod Mylan vartoti negalima“);
- **kitų vaistų**:
 - proteazių inhibitorių, vaistų nuo infekcijų, tokių kaip ketokonazolo, azolo grupės priešgrybelinių vaistų, klaritromicino ar telitromicino;
 - karbamazepino, rifampicino, fenobarbitalio, fenitoino, efavirenzo ar jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatų (galima sumažėjusio Fingolimod Mylan

veiksmingumo rizika).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas

Negalima vartoti Fingolimod Mylan nėštumo metu, jeigu ketinate pastoti arba jeigu esate vaisinga moteris ir nenaudojate veiksmingos kontracepcijos. Šio vaisto vartojimas nėštumo metu kelia žalingo poveikio riziką negimusiam kūdikiui. Kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo fingolimodo, nustatytas apsigimimų dažnis yra maždaug 2 kartus didesnis nei bendrojoje populiacijoje pastebimas apsigimimų dažnis (bendrojoje populiacijoje šis dažnis yra apie 2-3 %). Dažniausiai nustatyti apsigimimai yra širdies, inkstų bei raumenų ir skeleto apsigimimai.

Todėl jeigu esate vaisinga moteris:

- prieš pradėdant vartoti Fingolimod Mylan, gydytojas Jus informuos apie gydymo keliamą riziką negimusiam kūdikiui ir Jūsų paprašys atlikti nėštumo testą, kad įsitikintų, jog nesate nėščia; bei
- Šio vaisto vartojimo metu ir dar du mėnesius po vaisto vartojimo pabaigos privalote naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones, kad apsisaugotumėte nuo pastojimo. Pasitarkite su gydytoju dėl patikimos kontracepcijos metodų.

Gydytojas Jums duos kortelę, kurioje bus pateikiami paaiškinimai, kodėl Fingolimod Mylan vartojimo metu neturėtumėte pastoti.

Nedelsdama pasakykite gydytojui, jeigu pastotumėte Fingolimod Mylan vartojimo metu.

Gydytojas nuspręs Jums nutraukti gydymą (žr. skyrelį „Nustojus vartoti Fingolimod Mylan“ 3 skyriuje, taip pat 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Jums bus atlikti specialūs prenatalinio kūdikio stebėjimo tyrimai.

Žindymo laikotarpis

Fingolimod Mylan vartojimo metu žindyti negalima. Jo gali patekti į žindyvės pieną, tokiu atveju yra sunkių šalutinių reiškinių kūdikiui pasireiškimo pavojus.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jūsų gydytojas pasakys, ar dėl Jūsų ligos galite saugiai vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti mechanizmus. Nesitikima, kad Fingolimod Mylan vartojimas darytų įtaką Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Tačiau gydymo pradžioje Jums reikės likti gydytojo kabinete ar gydymo įstaigoje 6 valandoms po pirmosios šio vaisto dozės vartojimo. Šiuo laikotarpiu ir galimai vėliau Jūsų gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus gali būti sutrikęs.

3. Kaip vartoti Fingolimod Mylan

Gydymą Fingolimod Mylan skirs ir prižiūrės išsėtinės sklerozės gydymo srityje patirties turintis gydytojas.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Rekomenduojama dozė yra:

Suaugusiesiems:

Vaisto dozė yra po vieną 0,5 mg kapsulę per parą.

Vaikams ir paaugliams (10 metų ir vyresniems):

Vaisto dozė priklauso nuo kūno svorio:

- *vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris yra 40 kg ar mažesnis:* po vieną 0,25 mg kapsulę per parą;
- *vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris yra didesnis nei 40 kg:* po vieną 0,5 mg kapsulę per parą.

Vaikams ir paaugliams, kurie pradeda vartoti po vieną 0,25 mg kapsulę per parą ir kuriems vėliau kūno svoris stabiliai viršija 40 kg, gydytojas nurodys pakeisti gydymą į po vieną 0,5 mg kapsulę per parą. Šiuo atveju rekomenduojama pakartotinai laikytis būklės stebėjimo rekomendacijų, kaip ir po pirmosios dozės vartojimo.

Fingolimod Mylan tiekiamas tik 0,5 mg kietosiomis kapsulėmis, kurios netinka vaikams ir paaugliams, sveriantiems 40 kg ir mažiau.

Yra kitų vaistų, kurių sudėtyje yra 0,25 mg fingolimodo.

Paklauskite gydytojo ar vaistininko.

Neviršykite rekomenduojamos vaisto dozės.

Fingolimod Mylan skirtas vartoti per burną.

Fingolimod Mylan vartokite kartą per parą užgerdami stikline vandens. Kapsules visada nurykite nepažeistas, jų negalima atidaryti. Šį vaistą galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

Fingolimod Mylan vartokite kasdien tuo pačiu metu, tai padės Jums prisiminti, kada reikia vaistą vartoti.

Jeigu turite klausimų apie tai, kiek laiko reikia vartoti šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Ką daryti pavartojus per didelę Fingolimod Mylan dozę?

Jeigu pavartojote per didelę dozę, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

Pamiršus pavartoti Fingolimod Mylan

Jeigu vartojote šį vaistą trumpiau kaip 1 mėnesį ir pamiršote pavartoti 1 dozę visą dieną, prieš vartodami kitą dozę paskambinkite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti stebėti Jūsų būklę, kai vartosite kitą vaisto dozę.

Jeigu vartojote Fingolimod Mylan mažiausiai 1 mėnesį ir pamiršote vartoti vaisto daugiau kaip 2 savaites, prieš vartodami kitą dozę paskambinkite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti stebėti Jūsų būklę, kai vartosite kitą vaisto dozę. Tačiau tais atvejais, jeigu pamiršote vartoti vaisto mažiau kaip 2 savaites, kitą dozę galite vartoti įprastu laiku.

Niekada nevartokite dvigubos dozės norėdami kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Fingolimod Mylan

Nenutraukite šio vaisto vartojimo ir nekeiskite vaisto dozės, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Nutraukus vaisto vartojimą, Fingolimod Mylan išliks Jūsų organizme dar iki 2 mėnesių. Jūsų baltųjų kraujo ląstelių skaičius (limfocitų skaičius) šiuo laikotarpiu taip pat gali išlikti sumažėjęs ir vis dar gali pasireikšti šiame lapelyje aprašytas šalutinis poveikis. Nutraukus šio vaisto vartojimą, Jums gali tekti palaukti 6-8 savaites iki naujų vaistų IS gydyti vartojimo pradžios.

Jeigu Jums reikia vėl pradėti vartoti Fingolimod Mylan po didesnės kaip 2 savaitų pertraukos, kai gydymas buvo nutrauktas, vaisto poveikis širdies susitraukimų dažniui, kuris paprastai stebimas pirmą kartą pradėjus vartoti vaisto, gali vėl atsinaujinti. Todėl atnaujinant gydymą reikės vėl stebėti Jūsų

būklę gydytojo kabinete ar gydymo įstaigoje. Nepradėkite vėl vartoti šio vaisto prieš tai nepasitarę su gydytoju po to, kai nevartojote vaisto ilgiau kaip dvi savaites.

Nustojus vartoti Fingolimod Mylan, gydytojas nuspręs, ar reikia ir kaip reikia Jus stebėti. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu manote, kad nutraukus vartojimą Jūsų patiriami IS simptomai pablogėjo. Tai gali lemti sunkius padarinius.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs arba gali tapti sunkiais

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 asmeniui iš 10)

- kosėjimas su skrepliais, diskomforto pojūtis krūtinės ląstoje, karščiavimas (plaučių sutrikimų požymiai);
- Herpes viruso sukelta infekcija (juosiančioji pūslelinė arba herpes zoster) su tokiais simptomais kaip pūslių susidarymas odoje, odos deginimo jausmas, niežulys ar skausmas, paprastai pasireiškiančiais viršutinėje kūno dalyje ar veide. Kiti simptomai gali būti ankstyvose infekcijos stadijose pasireiškiantis karščiavimas ir silpnumas, vėliau pasireiškiantys jutimų sutrikimas, niežulys arba raudonų dėmių susidarymas bei stiprus skausmas;
- sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis (bradikardija), nereguliarus širdies susitraukimų ritmas;
- odos vėžio tipas, vadinamas pamatinių ląstelių karcinoma (PLK), kuris dažnai atrodo kaip perlinis mazgelis, nors jis gali būti ir kitokių formų;
- žinoma, kad IS sergantiems pacientams gali dažniau pasireikšti depresija ir nerimas, o šių sutrikimų taip pat buvo nustatyta fingolimodo vartojusiems vaikams;
- sumažėjęs kūno svoris.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 asmeniui iš 100)

- plaučių uždegimas su tokiais simptomais kaip karščiavimas, kosulys, apsunkintas kvėpavimas;
- tinklainės geltonosios dėmės edema (nugarinėje akies dalyje esančios tinklainės centrinės regos srities patinimas) su tokiais simptomais kaip regėjimo lauko centre matomi šešėliai ar juoda dėmė, neryškus matymas, sutrikęs gebėjimas matyti spalvas ar smulkias detales;
- sumažėjęs trombocitų skaičius, kuris padidina riziką atsirasti kraujavimui ar mėlynėms;
- piktybinė melanoma (odos vėžio tipas, kuris paprastai išsivysto iš pakitusio apgamo). Galimi melanomos požymiai yra apgamai, kurie laikui bėgant gali keisti dydį, formą, iškilumą ar spalvą, arba naujų apgamų atsiradimas. Apgamai gali niežėti, kraujuoti ar opėti;
- traukuliai ar priepuoliai (jų dažniau pasireiškia vaikams ir paaugliams nei suaugusiesiems).

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 asmeniui iš 1 000)

- grįžtamosios užpakalinės encefalopatijos sindromu (GUES) vadinama būklė; jos požymiais gali būti staiga prasidėjęs stiprus galvos skausmas, sumišimas, traukuliai ir (arba) sutrikęs regėjimas;
- limfoma (vėžio rūšis, kuri veikia limfinę sistemą);
- plokščiųjų ląstelių karcinoma: odos vėžio tipas, kuris gali būti kaip kietas raudonas mazgelis, žaizda su šašu, ar nauja žaizda ant esamos žaizdos.

Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 asmeniui iš 10 000)

- elektrokardiogramos anomalija (T bangos inversija);
- navikas, kurį sąlygoja 8 tipo žmogaus *Herpes* (pūslelinės) virusas (Kapoši sarkoma).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- alerginės reakcijos, įskaitant išbėrimo ar niežulio simptomus, lūpų, liežuvio ar veido dilgėlinę, kurios dažniausiai tikėtinos pirmą Fingolimod Mylan gydymo dieną;

- kepenų ligos požymiai (įskaitant kepenų nepakankamumą), tokie, kaip odos ar akių baltymų pageltimas (gelta), pykinimas ar vėmimas, skausmas dešinėje skrandžio srityje (pilvo srityje), patamsėjęs šlapimas (rudos spalvos), sumažėjęs, nei įprastai alkio jausmas, nuovargis ir nenormalūs kepenų funkcijos rodikliai. Labai nedaugeliu atvejų dėl kepenų nepakankamumo gali tekti atlikti kepenų transplantaciją.
- retos smegenų infekcijos, vadinamos progresuojančia daugiažidine leukoencefalopatija (PDL) rizika. PDL simptomai gali būti panašūs į IS paūmėjimą. Simptomai gali būti tokie, kurių pats galite nesuvokti, pavyzdžiui, nuotaikos ar elgesio pasikeitimai, atminties praradimai, kalbos ir bendravimo sutrikimai, kuriuos turi iširti gydytojas, kad atstėtų PDL diagnozę. Todėl, jei manote, kad IS eiga pasunkėjo arba jei Jūs ar Jūsų artimieji pastebėjote bet kokius naujus ar neįprastus simptomus, labai svarbu, kaip galima greičiau pranešti apie tai gydytojui;
- kriptokokų sukeltos infekcijos (grybelinės infekcijos rūšis), įskaitant kriptokokų sukulto meningito simptomus, tokius kaip galvos skausmas su lydinčiu sprando sąstingiu, jautrumas šviesai, pykinimas ir (ar) sumišimas;
- Merkel ląstelių karcinoma (odos vėžio rūšis). Galimi Merkel ląstelių karcinomos požymiai yra kūno spalvos arba melsvai raudoni, neskausmingi mazgeliai, atsirandantys dažnai ant veido, galvos ar kaklo. Merkel ląstelių karcinoma taip pat gali būti kaip kietas neskausmingas mazgas ar masė. Ilgalaikis saulės poveikis ir nusilpusi imuninė sistema gali turėti įtakos Merkel ląstelių karcinomos atsiradimo rizikai;
- nutraukus Fingolimod Mylan vartojimą, IS simptomai gali atsinaujinti arba gali tapti sunkesni nei buvo iki pradedant gydymą ar vaisto vartojimo metu;
- autoimuninė anemijos (sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių kiekio) forma, kai suardomos raudonosios kraujo ląstelės (autoimuninė hemolizinė anemija).

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš nurodytų reiškinių, **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Kiti šalutiniai reiškiniai

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)

- Gripo viruso sukelta infekcija su tokiais simptomais kaip nuovargis, šaltkrėtis, gerklės skausmas, sąnarių ir raumenų skausmas, karščiavimas
- Spaudimo ar skausmo pojūtis skruostuose ir kakoje (sinusitas)
- Galvos skausmas
- Viduriavimas
- Nugaros skausmas
- Padidėjęs kepenų fermentų kiekį kraujyje rodantys tyrimų rezultatai
- Kosulys

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 asmeniui iš 10)

- Odos grybelinė infekcija (įvairiaspalvė dedervinė)
- Svaigulys
- Stiprus galvos skausmas, dažnai kartu su pykinimu, vėmimu ir padidėjusiu jautrumu šviesai (migrena)
- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių (limfocitų, leukocitų) skaičius
- Silpnumas
- Niežtintis, raudonos spalvos, deginančio pojūčio bėrimas (egzema)
- Niežėjimas
- Padidėjęs riebalų (trigliceridų) kiekis kraujyje
- Plaukų slinkimas
- Dusulys
- Depresija
- Neryškus matymas (taip pat žr. informaciją apie tinklainės geltonosios dėmės edemą skyrelyje „Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs arba gali tapti sunkiais“)
- Hipertenzija (Fingolimod Mylan vartojimas gali nedaug didinti kraujospūdį)
- Raumenų skausmas
- Sąnarių skausmas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 asmeniui iš 100)

- Sumažėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų) skaičius
- Prislėgta nuotaika
- Pykinimas

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 asmeniui iš 1 000)

- Limfinės sistemos vėžys (limfoma)

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Periferinis patinimas

Jeigu bet kuris iš šių reiškinų taptų sunkiu, **pasakykite gydytojui.**

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Fingolimod Mylan

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės folijos po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pastebėjus, kad pakuotė yra pažeista ar sugadinta, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Fingolimod Mylan sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra fingolimodas. Kiekvienoje kapsulėje yra 0,5 mg fingolimodo (hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - *kapsulės turinys*: kalcio-vandenilio fosfatas dihidratas, glicinas, bevandenis koloidinis silicio oksidas ir magnio stearatas;
 - *kapsulės apvalkalas*: želatina, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172) ir raudonasis geležies oksidas (E172);
 - *spausdinimo rašalas*: šelakas (E904), propilenglikolis (E1520), juodasis geležies oksidas (E172) ir kalio hidroksidas.

Fingolimod Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kietoji kapsulė su rudai oranžiniu nepermatomas dangteliu ir baltu nepermatomas korpusu, užrašas „MYLAN“ ir „FD 0.5“ ant dangtelio ir korpuso juodu rašalu.

Fingolimod Mylan 0,5 mg kapsulės tiekiamos:

Lizdinių plokštelių pakuotėmis, kuriose yra 28, 30, 84 ar 98 kietosios kapsulės

Sudėtinėmis pakuotėmis, sudarytomis iš 3 dėžučių po 28 kietąsias kapsules

Kalendorinėmis pakuotėmis, kuriose yra 28 arba 84 kietosios kapsulės

Dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotėmis, kuriose yra 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 ar 98 x 1 kietosios kapsulės

Buteliukais, kuriuose yra 90 arba 100 kietųjų kapsulių

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Mylan Ireland Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Airija.

Gamintojas (-ai)

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komarom, H-2900, Vengrija

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352, Vokietija.

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatrix OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

France

Viatrix Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija
Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija
Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatri OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatri AB
Tel: + 46 (0)8630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
+353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.