

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fingolimod Mylan 0,5 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 0,5 mg fingolimoda (*fingolimodum*) (hidrohlorīda formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. Apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula)

Brūni oranžas krāsas, necaurspīdīgs vāciņš un balts necaurspīdīgs korpuss; gan uz vāciņa, gan uz korpusa melna uzdruka 'MYLAN' virs 'FD 0.5'. Izmērs: garums ir aptuveni 16 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Fingolimod Mylan ir indicēts lietošanai kā atsevišķs slimību modificējošs ārstēšanas līdzeklis ļoti aktīvas recidivējoši remitējošas multiplās sklerozes gadījumos šādām pieaugušo pacientu un pediatriko pacientu, kuri vecāki par 10 gadiem, grupām:

- pacientiem ar ļoti aktīvu slimību, neskatoties uz pilnīgu un adekvātu ārstēšanas kursu ar vismaz vienu slimību modificējošu ārstēšanas līdzekli (izņēmumus un informāciju par zāļu izvadīšanas periodiem skatīt 4.4. un 5.1.apakšpunktā)

vai

- pacientiem, kuriem strauji attīstās smaga, recidivējoši remitējoša multiplā skleroze, kas definēta kā 2 vai vairāki invaliditāti izraisoši uzliesmojumi viena gada laikā, un kuriem ir 1 vai vairāki gadolīniju uzkrājoši bojājumi smadzeņu magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI), vai arī būtiska T2 bojājumu palielināšanās salīdzinājumā ar iepriekšējās MRI rezultātu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze multiplās sklerozes ārstēšanā.

Devas

Pieaugušajiem ieteicamā fingolimoda deva ir viena 0,5 mg kapsula iekšķīgi vienu reizi dienā.

Pediatrikiem pacientiem (10 gadus veciem un vecākiem) ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas:

- Pediatrikie pacienti ar ķermeņa masu ≤ 40 kg: viena 0,25 mg kapsula iekšķīgi vienu reizi dienā.
- Pediatrikie pacienti ar ķermeņa masu > 40 kg: viena 0,5 mg kapsula iekšķīgi vienu reizi dienā.

Pediatrikiem pacientiem, kuri sāk lietot 0,25 mg kapsulas un pēc tam sasniedz stabilu ķermeņa masu virs 40 kg, jāpāriet uz 0,5 mg kapsulām.

Pārejot no dienas devas 0,25 mg uz 0,5 mg, ieteicams atkārtot pirmās devas kontroli, tāpat kā uzsākot ārstēšanu.

Fingolimod Mylan nav pieejams 0,25 mg stiprumā. Šai devai jāizmanto citas tirgū pieejamās zāles, kas satur fingolimodu.

Ir ieteicama tāda pati pirmās devas lietošanas uzraudzība kā terapijas sākumā, ja ārstēšana tika pārtraukta:

- 1 vai vairākas dienas pirmo 2 ārstēšanas nedēļu laikā;
- vairāk nekā 7 dienas 3. un 4. ārstēšanas nedēļas laikā;
- vairāk nekā 2 nedēļas pēc viena ārstēšanas mēneša.

Ja ārstēšana tika pārtraukta uz īsāku laiku nekā augstāk minēts, terapija jāturpina ar nākamo devu, kā plānots (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pacientiem vecākiem par 65 gadiem lietojot Fingolimod Mylan jāievēro piesardzība, jo nav pietiekami daudz datu par tā lietošanas drošumu un efektivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Multiplās sklerozes pivotālos pētījumos fingolimods nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pamatojoties uz klīniskās farmakoloģijas pētījumiem, pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) Fingolimod Mylan nedrīkst lietot (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lai arī pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama, uzsākot ārstēšanu šiem pacientiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Par lietošanu bērniem vecumā no 10 līdz 12 gadiem pieejami ļoti ierobežoti dati (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Fingolimoda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 10 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Fingolimod Mylan var lietot maltītes laikā vai tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Kapsulas vienmēr ir jānorij veselas, neatverot tās.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Imūndeficīta sindroms.
- Pacienti ar paaugstinātu oportūnistisko infekciju risku, tai skaitā pacienti ar nomāktu imunitāti (tai skaitā pacienti, kuri šobrīd saņem imūnsupresīvu ārstēšanu, vai tie, kuriem imunitātes nomākums radies pēc iepriekšējās ārstēšanas).
- Smagas aktīvas infekcijas, aktīvas hroniskas infekcijas (hepatīts, tuberkuloze).
- Aktīvs ļaundabīgs audzējs.
- Smagi aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).
- Pacienti ar miokarda infarktu (MI) iepriekšējo 6 mēnešu laikā, nestabilu stenokardiju,

- insultu/pārejošiem išēmiskiem traucējumiem, dekompensētu sirds mazspēju (kuras dēļ nepieciešama ārstēšana stacionārā) vai III/IV klases sirds mazspēju [pēc Ņujorkas Sirds Asociācijas (*New York Heart Association* – NYHA) klasifikācijas] (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti ar smagām sirds aritmijām, kuru gadījumā nepieciešama ārstēšana ar Ia vai III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).
 - Pacienti ar otrās pakāpes Mobitz II tipa vai trešās pakāpes atrioventrikulāro (AV) blokādi, vai sinusa mezgla vājuma sindromu, ja nav sirds stimulators (skatīt 4.4. apakšpunktu).
 - Pacienti ar sākotnējo QT intervālu ≥ 500 msek (skatīt 4.4. apakšpunktu).
 - Grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Bradiaritmija

Terapijas sākšana izraisa pārejošu sirdsdarbības ātruma samazināšanos un var būt saistīta arī ar atrioventrikulārās vadīšanas aizkavēšanos, tai skaitā ar pārejošiem, spontāni izzudušiem pilnas atrioventrikulārās (AV) blokādes gadījumiem (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Pēc pirmās devas lietošanas sirdsdarbības ātrums sāk samazināties vienas stundas laikā, un maksimālā samazināšanās ir 6 stundu laikā. Šī ietekme pēc devas lietošanas saglabājas nākamajās dienās, lai gan parasti tā izpaužas vieglākā formā, un izzūd nākamo nedēļu laikā. Turpinot zāļu lietošanu, vidējais sirdsdarbības ātrums atjaunojas tuvu sākotnējam līmenim viena mēneša laikā. Tomēr dažiem pacientiem sirdsdarbības ātrums var neatjaunoties līdz sākotnējam līmenim līdz pirmā mēneša beigām. Vadīšanas traucējumi parasti ir pārejoši un asimptomātiski. To gadījumā terapija parasti nav nepieciešama, un tie izzūd terapijas pirmo 24 stundu laikā. Ja nepieciešams, sirdsdarbības ātruma samazināšanos, ko izraisa fīngolimods var novērst parenterāli lietojot atropīnu vai izoprenalīnu.

Visiem pacientiem ir jāreģistrē EKG un jāmēra asinsspiediens pirms un 6 stundas pēc Fīngolimod Mylan pirmās devas. Visi pacienti 6 stundas jānovēro, vai neatīstās ar bradikardiju saistīti simptomi, mērot sirdsdarbības ātrumu un asinsspiedienu ik pēc stundas. Ir ieteicama nepārtraukta (reālā laika) EKG kontrole šo 6 stundu laikā.

Pacientam pārejot no 0,25 mg uz 0,5 mg dienas devu, ieteicams ievērot tādus pašus piesardzības pasākumus kā pēc pirmās devas.

Ja pēc devas lietošanas rodas ar bradiaritmiju saistīti simptomi, pēc vajadzības jāsāk atbilstoša aprūpe un pacienti jānovēro, līdz simptomi izzuši. Ja pacientam ir nepieciešama farmakoloģiska iejaukšanās kontroles laikā pēc pirmās devas, jāuzsāk arī kontrole nakts laikā medicīnas iestādē, un pēc otrās Fīngolimod Mylan devas lietošanas jāatkārto tāda pati kontrole kā pēc pirmās devas.

Ja sirdsdarbības ātrums 6. stundā ir zemākais pēc pirmās devas lietošanas (pieņemot, ka maksimālā farmakodinamiskā iedarbība uz sirdi var vēl nebūt izpaudusies), jāpagarina kontrole par vismaz 2 stundām un līdz brīdim, kamēr sirdsdarbības ātrums palielinās. Papildus, ja pēc 6 stundām sirdsdarbības ātrums ir <45 sitieni minūtē pieaugušajiem, <55 sitieni minūtē 12 gadus veciem un vecākiem pediatriem pacientiem, vai <60 sitieni minūtē pediatriem pacientiem vecumā no 10 līdz 12 gadiem, vai EKG uzrāda pirmreizēju otrās vai lielākas pakāpes AV blokādi, vai tā uzrāda, ka QT intervāls ir ≥ 500 msek, jāpagarina kontrole (vismaz vienu nakti) līdz tam brīdim, kamēr simptomi izzūd. Ja jebkurā laikā rodas trešās pakāpes AV blokāde, tad arī jāpagarina kontrole (vismaz vienu nakti).

Fīngolimoda lietošanas atkārtota atsākšana var ietekmēt sirdsdarbības ātrumu un atrioventrikulāro vadīšanu, kas ir atkarīga no pārtraukuma ilguma un laika, kopš ārstēšanas uzsākšanas. Ir ieteicama tāda pati pirmās devas lietošanas kontrole kā terapijas sākumā, ja ārstēšana tika pārtraukta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ļoti retos gadījumos ziņots par T-viļņa inversiju pieaugušajiem pacientiem, kuri ārstēti ar

tingolimodu. T-viļņa inversijas gadījumā ārstam jāpārliecinās, ka nav saistītas miokarda išēmijas pazīmes vai simptomi. Ja ir aizdomas par miokarda išēmiju, ir ieteicama kardiologa konsultācija.

Sakarā ar nopietnu ritma traucējumu vai nozīmīgas bradikardijas risku, Fingolimod Mylan nedrīkst lietot pacientiem ar sinuatriālo sirds blokādi, ar simptomātisku bradikardiju anamnēzē, atkārtotu sinkopi vai sirds apstāšanos, vai pacientiem ar nozīmīgu QT intervāla pagarināšanos (QTc >470 msek [pieaugušām sievietēm], QTc >460 msek [sieviešu dzimuma pediatriskām pacientēm] vai >450 msek [pieaugušiem un pediatriskiem vīriešu dzimuma pacientiem]), nekontrolētu hipertensiju vai nozīmīgu miega apnoju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu). Minētiem pacientiem ārstēšanu ar Fingolimod Mylan var apsvērt tikai tad, ja sagaidāmais ieguvums pārsniedz iespējamo risku, un pēc konsultācijas ar kardiologu pirms ārstēšanas uzsākšanas, lai noteiktu vispiemērotāko kontroli. Ir ieteicama kontroles pagarināšana vismaz uz vienu nakti, uzsākot ārstēšanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Fingolimoda lietošana nav pētīta pacientiem ar aritmiju, kuras gadījumā nepieciešama terapija ar Ia klases (piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu) vai III klases (piemēram, amiodaronu, sotalolu) antiaritmiskajiem līdzekļiem. Ia un III klases antiaritmisko līdzekļu lietošana pacientiem ar bradikardiju ir saistīta ar *torsades de pointes* gadījumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pieredze ar Fingolimod Mylan lietošanu pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem terapiju ar bēta blokatoriem, sirdsdrošības ātrumu samazinošiem kalcija kanālu blokatoriem (piemēram, verapamilu vai diltiazemu) vai citām vielām, kuras var samazināt sirdsdrošības ātrumu (piemēram, ivabradīns, digoksīns, antiholīnesterāzes līdzekļi vai pilokarpīns) ir ierobežota. Tā kā ārstēšanas uzsākšana ar fingolimodu arī ir saistīta ar sirdsdrošības ātruma samazināšanos (skatīt arī 4.8. apakšpunktā „Bradīritmija”), vienlaicīga šo vielu lietošana ārstēšanas uzsākšanas laikā var būt saistīta ar smagu bradikardiju un sirds blokādi. Iespējamās aditīvās iedarbības uz sirdsdrošības ātrumu dēļ ārstēšanu ar Fingolimod Mylan nedrīkst uzsākt pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto šīs vielas (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Minētiem pacientiem ārstēšanu ar Fingolimod Mylan var apsvērt tikai tad, ja sagaidāmais ieguvums pārsniedz iespējamo risku. Ja tiek apsvērta ārstēšana ar Fingolimod Mylan, ir nepieciešama kardiologa konsultācija par pāriešanu uz sirdsdrošības ātrumu nesamazinošām zālēm pirms ārstēšanas uzsākšanas. Ja nav iespējams pārtraukt sirdsdrošības ātrumu samazinošu ārstēšanu, ir nepieciešama kardiologa konsultācija, lai noteiktu vispiemērotāko kontroli pēc pirmās devas lietošanas, un ir ieteicama kontroles pagarināšana vismaz uz vienu nakti (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

QT intervāls

Pētot fingolimoda 1,25 vai 2,5 mg devu ietekmi uz QT intervālu zāļu koncentrācijas līdzsvara stāvoklī, kad vēl arvien bija tā negatīvā hronotropā ietekme, tika atklāts, ka fingolimoda lietošana izraisīja QTcI pagarināšanos, un 90% TI augšējā robeža bija ≤ 13,0 ms. Fingolimoda un QTcI pagarināšanās saistība nav atkarīga no devas vai kopējās iedarbības. Ne pēc absolūtās vērtības, ne pēc izmaiņām, salīdzinot ar QTcI vērtību pirms terapijas uzsākšanas, nav pastāvīga signāla par biežākām QTcI novirzēm, kas būtu saistītas ar fingolimoda lietošanu.

Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma. Multiplās sklerozes pētījumos nenovēroja klīniski nozīmīgu QTc intervāla pagarināšanos, bet klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar QT intervāla pagarināšanos.

Pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipokaliēmiju vai iedzimtu QT intervāla pagarināšanos, jāizvairās no zāļu, kas var pagarināt QTc intervālu, lietošanas.

Imūno sistēmu nomācoša ietekme

Fingolimodam piemīt imūno sistēmu nomācoša ietekme, kas pacientus disponē infekciju riskam, tostarp oportūnistiskām infekcijām, kas var būt letālas, un paaugstina limfomu un citu ļaundabīgu, galvenokārt ādas, veidojumu rašanās risku. Ārstiem uzmanīgi jānovēro pacienti, īpaši tie, kuriem ir vienlaikus esošas slimības vai zināmi faktori, piemēram, iepriekšēja imūnsupresīva terapija. Ja rodas aizdomas par risku, ārstam jāapsver terapijas pārtraukšana katrā gadījumā atsevišķi (skatīt arī 4.4. apakšpunktu, “Infekcijas” un “Ādas jaunveidojumi” un 4.8. apakšpunktu “Limfomas”).

Infekcijas

Fingolimoda galvenā farmakodinamiskā ietekme ir devas atkarīga perifēro limfocītu skaita samazināšanās līdz 20-30% no to daudzuma pirms terapijas uzsākšanas. Tas saistīts ar atgriezenisku limfocītu aizturēšanu limfātiskajos audos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas ar Fingolymod Mylan uzsākšanas jābūt pieejamiem nesējiem (piemēram, pēdējo 6 mēnešu laikā vai pēc iepriekšējās terapijas pārtraukšanas) veiktas pilnas asinsainas kontroles rezultātiem. Ieteicams regulāri kontrolēt pilnu asinsainu ārstēšanas laikā, 3. mēnesī un vismaz vienu reizi gadā pēc tam un infekcijas simptomu gadījumā. Ja apstiprināts absolūtais limfocītu skaits ir $< 0,2 \times 10^9 / l$, ārstēšana jāpārtrauc, līdz rādītājs normalizējas, jo klīniskajos pētījumos pacientiem ar absolūto limfocītu skaitu $< 0,2 \times 10^9 / l$ ārstēšana ar fingolimodu tika pārtraukta.

Fingolimod Mylan lietošanas uzsākšana jāatliek pacientiem ar smagu aktīvu infekciju līdz infekcijas izzušanai.

Fingolimod Mylan iedarbība uz imūno sistēmu var paaugstināt infekciju, tai skaitā oportūnistisku infekciju risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem terapijas laikā attīstās infekcijas simptomi, jāizmanto efektīvas diagnozes noteikšanas un terapijas stratēģijas. Izvērtējot pacientu ar aizdomām par iespējami nopietnu infekciju, jāapsver nosūtīšana pie ārsta ar pieredzi infekciju ārstēšanā. Ārstēšanas laikā pacientiem jānodrošina nekavējoties informēt savu ārstu par infekcijas simptomiem terapijas laikā.

Ja pacientam rodas nopietna infekcija, jāapsver Fingolimod Mylan lietošanas pārtraukšana, un pirms terapijas atsākšanas jāizvērtē ieguvums un risks.

Fingolimoda izvadišanai pēc terapijas pārtraukšanas nepieciešams līdz pat divus mēnešus ilgs laiks, tādēļ šai laikā jāturpina infekcijas kontrole. Pacientiem jānodrošina nekavējoties informēt ārstu, ja divu mēnešu laikā pēc terapijas beigām viņiem attīstās infekcijas simptomi.

Herpes vīrusu infekcija

Fingolimoda terapijas laikā jebkurā ārstēšanas laikā ir bijuši nopietni, dzīvībai bīstami un dažreiz letāli encefalīti, meningīti vai meningoencefalīti gadījumi, ko izraisa *herpes simplex* un *varicella zoster* vīrusi. Ja rodas herpes vīrusa izraisīts encefalīts, meningīts vai meningoencefalīts, Fingolimoda lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša attiecīgās infekcijas ārstēšana.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Fingolimod Mylan nepieciešams novērtēt pacientu imunitāti pret *varicella* vīrusu (vējbakām). Pirms fingolimoda lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuriem anamnēzē nav veselības aprūpes speciālista apstiprināts vējbaku saslimšanas gadījums vai nav dokumentēts pilns vakcinācijas kurss pret vējbakām, ieteicams noteikt antivielas pret *varicella zoster* vīrusu. Pirms terapijas uzsākšanas ar Fingolimod Mylan pacientiem, kuriem antivielu testā iegūts negatīvs rezultāts, ir ieteicams veikt pilno vakcinācijas kursu pret vējbakām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Fingolimoda lietošanas uzsākšana jāatliek par 1 mēnesi, lai vakcinācija iedarbotos pilnībā.

Kriptokoku izraisīts meningīts

Pēcreģistrācijas periodā pēc aptuveni 2-3 gadus ilgas ārstēšanas (kaut arī tieša cēloņsakarība ar ārstēšanas ilgumu nav zināma) ziņots par kriptokoku izraisītiem meningītiem (sēnīšu infekcija), dažos gadījumos letāliem, gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir kriptokoku izraisīts meningīts simptomi un pazīmes (piemēram, galvassāpes ar psihiskā stāvokļa izmaiņām – apjukumu, halucinācijām un/vai personības izmaiņām), nekavējoties jāveic diagnostiska izmeklēšana. Ja tiek diagnosticēts kriptokoku izraisīts meningīts, fingolimoda lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Ja fingolimoda lietošanas atsākšana ir pamatota, nepieciešama daudznazaru ārstu konsultācija (piemēram, infekcijas slimību speciālista).

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Fingolimoda terapijas laikā ziņots par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML) (skatīt

4.8. apakšpunktu). PML ir oportūnistiska infekcija, kuru izraisa Džona Kaningema vīruss (*John Cunningham virus*, JCV), un tā var būt letāla vai izraisīt smagu invaliditāti. PML gadījumi radās pēc aptuveni 2-3 gadus ilgas ārstēšanas monoterapijā pacientiem, kuri iepriekš natalizumabu nav lietojuši. Kaut arī aprēķinātais risks, šķiet, laika gaitā līdz ar kumulatīvo iedarbību paaugstinās, tieša cēloņsakarība ar ārstēšanas ilgumu nav zināma. Papildu PML gadījumi radās pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar natalizumabu (kuram ir zināma saistība ar PML). PML var attīstīties vienīgi tad, ja pacientam ir JCV infekcija. Ja tiek veikts JCV izmeklējums, ir jāņem vērā, ka limfopēnijas ietekme uz antivielu pret JCV izmeklējumu rezultātu precizitāti nav pētīta ar fingolimodu ārstētiem pacientiem. Jāņem vērā arī tas, ka nekonstatējot JCV antivielu klātbūtni, nevar izslēgt turpmāku šīs infekcijas iespējamību. Pirms uzsākt ārstēšanu ar fingolimodu, ir jābūt pieejamam sākotnējam (parasti iepriekšējo 3 mēnešu laikā) magnētiskās rezonanses izmeklējumam. (MRI), ko izmantot salīdzināšanai ar turpmāko MRI rezultātiem. Atrades MRI var būt redzamas pirms klīniskām pazīmēm un simptomiem. Regulāros (atbilstoši vietējām klīniskajām vadlīnijām un rekomendācijām) MRI ārstiem jāpievērš uzmanība bojājumiem, kas varētu liecināt par PML. Pacientiem, kuriem ir paaugstināts PML risks, MRI var uzskatīt par pastiprinātas kontroles sastāvdaļu. Pacientiem, kuri ārstēti ar fingolimodu, ziņots par asimptomātiskas PML gadījumiem, pamatojoties uz MRI atradēm, un pozitīvu JCV DNS cerebrospīnālajā šķidrumā. Ja rodas aizdomas par PML, diagnozes precizēšanai nekavējoties jāveic MRI un jāpārtrauc ārstēšana ar fingolimodu, līdz tiek izslēgta PML.

Cilvēka papilomas vīrusa infekcija

Pēcreģistrācijas periodā fingolimoda terapijas laikā ziņots par cilvēka papilomas vīrusa (*human papilloma virus*, HPV) infekciju, tai skaitā papilomu, displāziju, kārpām un ar HPV saistītu vēzi. Sakarā ar fingolimoda imūno sistēmu nomācošo ietekmi, pirms fingolimoda lietošanas jāapsver vakcinācija pret HPV, ņemot vērā vakcinācijas ieteikumus. Vēža skrīnings, ieskaitot Pap (*Papanicolaou*) testu, ir ieteicams saskaņā ar standarta aprūpi.

Makulas tūska

Par makulas tūsku ar redzes simptomiem vai bez tiem ziņots 0,5% pacientu, kuri ārstēti ar 0,5 mg fingolimoda, un tā radusies galvenokārt terapijas pirmajos 3 - 4 mēnešos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ 3 - 4 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas ieteicama oftalmoloģiska izmeklēšana. Ja jebkurā brīdī terapijas laikā pacienti ziņo par redzes traucējumiem, jāizmeklē acs dibens, tai skaitā makula.

Paaugstināts makulas tūskas risks ir pacientiem, kuriem anamnēzē ir uveīts, kā arī cukura diabēta pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Fingolimoda lietošana nav pētīta multiplās sklerozes pacientiem ar cukura diabētu. Multiplās sklerozes pacientiem ar cukura diabētu vai uveītu anamnēzē pirms terapijas uzsākšanas ieteicama oftalmoloģiska izmeklēšana un kontroles izmeklējumi terapijas laikā.

Ārstēšanas turpināšana pacientiem ar makulas tūsku nav vērtēta. Ja pacientam attīstās makulas tūska, ieteicams pārtraukt Fingolimod Mylan lietošanu. Pēc makulas tūskas izzušanas lēmums par terapijas atsākšanu jāpieņem, ņemot vērā iespējamo ieguvumu un risku katram pacientam individuāli.

Aknu bojājums

Ar fingolimodu ārstētiem multiplās sklerozes pacientiem ir ziņots par paaugstinātu aknu enzīmu, it īpaši alanīna aminotransferāžu (AlAT), gamma glutamiltransferāžu (GGT) un aspartāta transamināžu (AST), līmeni. Ir ziņots arī par dažiem akūtas aknu mazspējas gadījumiem, kad nepieciešama aknu transplantācija, un klīniski nozīmīgiem aknu bojājumiem. Aknu bojājuma pazīmes, ieskaitot izteikti paaugstinātu aknu enzīmu līmeni serumā un paaugstinātu kopējo bilirubīna līmeni, ir novērotas jau desmit dienas pēc pirmās devas, un par tām ziņots arī pēc zāļu ilgstošas lietošanas. Klīniskos pētījumos 8,0% pieaugušo pacientu, kuri lietoja 0,5 mg fingolimoda, salīdzinot ar 1,9% placebo lietojošo pacientu, AlAT līmenis paaugstinājās 3 un vairāk reizes virs normas augšējās robežas (NAR). 1,8% fingolimodu lietojošo pacientu un 0,9% placebo lietojošo pacientu aknu transamināžu līmenis paaugstinājās 5 un vairāk reizes virs NAR. Klīniskajos pētījumos fingolimoda lietošana tika pārtraukta tad, ja līmenis paaugstinājās vairāk nekā 5 reizes virs NAR. Dažiem pacientiem pēc ārstēšanas atsākšanas novēroja aknu transamināžu līmeņa atkārtotu paaugstināšanos, kas norāda uz saistību ar fingolimoda lietošanu. Klīniskos pētījumos transamināžu līmeņa paaugstināšanās gadījumi

radās visā ārstēšanas periodā, tomēr lielākā daļa – pirmajos 12 mēnešos. Pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas aknu transamināžu līmenis serumā normalizējās 2 mēnešu laikā.

Fingolimoda lietošana nav pētīta pacientiem, kuriem pirms terapijas diagnosticēja smagu aknu bojājumu (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), tādēļ šiem pacientiem zāles lietot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Saistībā ar fingolimoda imūnsupresīvo iedarbību, pacientiem ar aktīvu vīrusu hepatītu ārstēšanas uzsākšana jāatliek līdz hepatīta izzušanai.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jābūt pieejamiem neseniem (t.i., pēdējo 6 mēnešu laikā veiktu analīžu) aknu transamināžu un bilirubīna līmeņa rādītājiem. Ja nav novēroti klīniskie simptomi, ārstēšanas laikā 1., 3., 6., 9. un 12 mēnesī un periodiski pēc tam līdz 2 mēnešiem pēc Fingolimoda lietošanas pārtraukšanas jākontrolē aknu transamināžu un bilirubīna līmenis serumā. Klīnisko simptomu neesamības gadījumā, ja aknu transamināžu līmenis pārsniedz 3, bet mazāk nekā 5 reizes NAR bez seruma bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, biežāk jāuzrauga, ieskaitot seruma bilirubīna un sārmainās fosfatāzes (ALP) mērījumus, lai noteiktu, vai notiek turpmāka rādītāju paaugstināšanās un lai noteiktu, vai pastāv alternatīva aknu disfunkcijas etioloģija. Ja aknu transamināžu līmenis vismaz 5 reizes pārsniedz NAR vai vismaz 3 reizes pārsniedz NAR, kas saistīts ar jebkādu bilirubīna līmeņa paaugstināšanos serumā, Fingolimoda lietošana jāpārtrauc. Jāturpina aknu funkcijas uzraudzība. Ja rādītāju līmenis serumā normalizējas (tostarp, ja tiek atklāts alternatīvs aknu disfunkcijas cēlonis), Fingolimoda lietošanu var atsākt, pamatojoties uz rūpīgu ieguvuma un riska novērtējumu pacientam.

Pacientiem, kuriem attīstās simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, piemēram, neizskaidrojamas izcelsmes slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, nespēks, anoreksija vai dzelte un/vai tumšs urīns, nekavējoties jānosaka aknu enzīmu un bilirubīna līmenis, un, ja pierādīti būtiski aknu bojājumi, ārstēšana jāpārtrauc.

Ārstēšanu nedrīkst atsākt, ja vien nav noteikta ticama alternatīva aknu bojājuma pazīmju un simptomu etioloģija.

Lai gan nav datu, ka pacientiem ar diagnosticētu aknu slimību fingolimoda lietošanas laikā būtu paaugstināts aknu funkcionālo rādītāju paaugstināšanās risks, lietojot fingolimodu pacientiem ar smagu aknu slimību anamnēzē, jāievēro piesardzība.

Ietekme uz asinsspiedienu

Pacienti ar hipertensiju, ko nevarēja kontrolēt ar zālēm, tika izslēgti no pirmsreģistrācijas klīniskajiem pētījumiem, tādēļ pacientiem ar hipertensiju, ko nevar kontrolēt ar zālēm, jāpievērš pastiprināta uzmanība.

MS klīniskajos pētījumos, pacientiem, kuri lietoja 0,5 mg fingolimoda, aptuveni 1 mēnesi pēc ārstēšanas uzsākšanas sistoliskais asinsspiediens paaugstinājās vidēji par 3 mm Hg un diastoliskais asinsspiediens paaugstinājās vidēji par 1 mm Hg, un tie saglabājās nemainīgi visu ārstēšanas laiku. Divus gadus ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā par hipertensiju kā nevēlamu blakusparādību ziņoja 6,5% pacientu fingolimoda 0,5 mg grupā un 3,3% pacientu placebo grupā. Tādēļ ārstēšanas laikā regulāri jākontrolē asinsspiediens.

Ietekme uz elpošanas sistēmu

Terapijas ar fingolimodu laikā, sākot no 1. mēneša, tika novērota neliela no devas atkarīga forsētas izelpas tilpuma (*forced expiratory volume*; FEV₁) un oglekļa monoksīda difūzijas kapacitātes (*diffusion capacity for carbon monoxide*; DLCO) rādītāju samazināšanās, kas turpmāk bija stabila. Lietojot fingolimodu pacientiem ar smagu plaušu slimību, plaušu fibrozi un hronisku obstruktīvu plaušu slimību, ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Atgriezeniskās mugurējās encefalopātijas sindroms

Ziņots par retiem atgriezeniskā mugurējās encefalopātijas sindroma (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) gadījumiem, lietojot 0,5 mg devu klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ziņots par šādiem simptomiem: pēkšņas stipras galvassāpes, slikta dūša, vemšana, psihiskā stāvokļa izmaiņas, redzes traucējumi un krampji. PRES simptomi parasti ir atgriezeniski, tomēr var tālāk attīstīties līdz išēmiskam insultam vai cerebrālajai hemorāģijai. Aizkavēta diagnoze un ārstēšana var izraisīt paliekošas neiroloģiskas komplikācijas. Ja ir aizdomas par PRES, jāpārtrauc Fingolimod Mylan lietošana.

Iepriekšēja ārstēšana ar imūnsupresīviem vai imūnmodulējošiem līdzekļiem

Pētījumi, lai novērtētu fingolimoda efektivitāti un drošumu, mainot terapiju no ārstēšanas ar teriflunomīdu, dimetilfumarātu vai alemtuzumabu uz ārstēšanu ar Fingolimod Mylan, netika veikti. Pacientiem mainot terapiju no ārstēšanas ar slimību modificējošu ārstēšanas līdzekli uz ārstēšanu ar fingolimodu, jāņem vērā citu ārstēšanas līdzekļu eliminācijas pusperiodi un darbības mehānismi, lai novērstu papildus iedarbību uz imūno sistēmu, un tajā pašā laikā samazinātu slimības reaktivācijas risku. Ieteicams kontrolēt pilnu asinsainu pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Fingolimod Mylan, lai nodrošinātu, ka iepriekšējās terapijas radītā imūnā iedarbība (piemēram, citopēnija) ir beigusies.

Parasti ārstēšanu ar Fingolimod Mylan var uzsākt uzreiz pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar interferonu vai glatiramera acetātu.

Pēc ārstēšanas ar dimetilfumarātu zāļu izvadīšanas periodam jābūt pietiekamam, lai pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Fingolimod Mylan pilna asinsaina būtu normas robežās.

Saistībā ar natalizumaba ilgo eliminācijas pusperiodu, parasti eliminācija ilgst līdz pat 2-3 mēnešiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Teriflunomīds arī tiek lēni izvadīts no plazmas. Bez paātrinātas eliminācijas procedūras plazmas attīrīšana no teriflunomīda var ilgt no pāris mēnešiem līdz pat 2 gadiem. Ieteicama teriflunomīda zāļu aprakstā aprakstītā paātrinātas eliminācijas procedūra, vai arī zāļu izvadīšanas periodam jābūt ne īsākam par 3,5 mēnešiem. Jāievēro piesardzība saistībā ar kumulatīvu imūno iedarbību, mainot terapiju maiņu no ārstēšanas ar natalizumabu vai teriflunomīdu uz ārstēšanu ar fingolimodu.

Alemtuzumabam piemīt izteikta un ilgstoša imūnsupresīva iedarbība. Tā kā šīs iedarbības faktiskais ilgums nav zināms, nav ieteicams uzsākt ārstēšanu ar fingolimodu pēc alemtuzumaba lietošanas, ja vien šādas terapijas ieguvumi būtiski neatsver riskus individuālajam pacientam.

Lēmums par ilgstošu vienlaikus ārstēšanu ar kortikosteroīdiem jāpieņem tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas.

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP450 induktoriem

Jāievēro piesardzība, lietojot fingolimoda un spēcīgu CYP450 induktoru kombināciju. Nav ieteicama vienlaicīga lietošana ar divšķautņu asinszāli (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ļaundabīgi audzēji

Ādas ļaundabīgi audzēji

Pacientiem, kuri saņēma Fingolimod Mylan, ir ziņots par bazālo šūnu karcinomu (BŠK) un citiem ādas audzējiem, tai skaitā ļaundabīgu melanomu, plakanšūnu karcinomu, Kapoši sarkomu un Merķeļa šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē ādas bojājumi, kā arī, uzsākot zāļu lietošanu un turpmāk ik pēc 6 – 12 mēnešiem, ieteicama ādas medicīniska pārbaude, ņemot vērā ādas klīnisko novērtējumu. Ja tiek konstatēti aizdomīgi ādas bojājumi, pacients jānosūta uz konsultāciju pie dermatologa.

Ņemot vērā ļaundabīgu ādas veidojumu rašanās iespējamo risku, pacienti, kurus ārstē ar fingolimodu,

jābrīdina par izvairīšanos no tiešiem saules stariem bez aizsarglīdzekļu lietošanas. Šiem pacientiem nedrīkst vienlaicīgi lietot fototerapiju ar UV-B starojumu vai PUVA-fotoķīmijterapiju.

Limfomas

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir bijuši limfomas gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ziņotajiem gadījumiem bija neviendabīgs raksturs, galvenokārt nehodžkina limfoma, ieskaitot B šūnu un T šūnu limfomas. Novēroti ādas T šūnu limfomas (*mycosis fungoides*) gadījumi. Novērots arī letāls Epšteina-Barra vīrusa (EBV) pozitīvs B šūnu limfomas gadījums. Ja ir aizdomas par limfomu, ārstēšana jāpārtrauc.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Fingolimoda lietošana ir kontrindicēta grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot efektīvu kontracepcijas metodi, jo pastāv risks auglim. Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietes reproduktīvā vecumā jāinformē par šo risku auglim, viņām jābūt negatīvam grūtniecības testam un jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un 2 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu un zāļu informācijas paketē veselības aprūpes speciālistam sniegto informāciju).

Tumefaktīvi bojājumi

Pēcreģistrācijas periodā ziņoja par retiem tumefaktīvu bojājumu gadījumiem, kas saistīti ar multiplās sklerozes recidīvu. Smagu recidīvu gadījumā jāveic MRI, lai izslēgtu tumefaktīvu bojājumu. Ārstam Fingolimod Mylan lietošanas pārtraukšana jāizvērtē, balstoties uz katru individuālo gadījumu, ņemot vērā individuālos ieguvumus un riskus.

Slimības aktivitātes atjaunošanās (rikošeta fenomēns) pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas

Dažiem pacientiem, kuri pārtrauca lietot fingolimodu, retos gadījumos pēcreģistrācijas periodā novēroja smagu slimības paasinājumu. Tas parasti novērots 12 nedēļu laikā pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas, bet ziņots arī līdz 24 nedēļām pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas. Tādēļ, pārtraucot terapiju ar fingolimodu, jāievēro piesardzība. Ja nepieciešams pārtraukt terapiju ar fingolimodu, jāņem vērā iespējamā neparasti spēcīgā slimības aktivitātes atjaunošanās un pacienti jānovēro, vai nerodas atbilstošas pazīmes un simptomi, un, ja nepieciešams, jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt zemāk "Terapijas pārtraukšana").

Terapijas pārtraukšana

Ja tiek pieņemts lēmums pārtraukt Fingolimod Mylan terapiju, pamatojoties uz fingolimoda eliminācijas pusperiodu, jāievēro 6 nedēļu intervāls bez ārstēšanas, lai fingolimods tiktu izvadīts no asinsrites (skatīt 5.2. apakšpunktu). Vairumam pacientu limfocītu skaits progresējoši atgriežas normālajā līmenī 1-2 mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu), kaut arī dažiem pacientiem pilnīga atveseļošanās var būt ievērojami ilgāka. Uzsākot citu terapiju šajā laika posmā, turpināsies vienlaicīga fingolimoda iedarbība. Imūno sistēmu nomācošo zāļu lietošana drīz pēc Fingolimod Mylan terapijas pārtraukšanas var izraisīt aditīvu iedarbību uz imūno sistēmu, tādēļ jāievēro piesardzība.

Pārtraucot fingolimoda terapiju, jāievēro piesardzība arī rikošeta fenomena dēļ (skatīt augstāk "Slimības aktivitātes atjaunošanās (rikošeta fenomēns) pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas"). Ja Fingolimod Mylan lietošanas pārtraukšana ir nepieciešama, pacienti tās laikā jānovēro, vai nerodas iespējamās rikošeta fenomena pazīmes.

Mijiedarbība ar seroloģiskiem izmeklējumiem

Tā kā fingolimods samazina limfocītu skaitu asinīs, jo notiek to izkļiede sekundārajos limfātiskajos orgānos, Fingolimod Mylan lietotājiem limfocītu apakšpopulāciju noteikšanai nevar izmantot limfocītu skaitu perifērajās asinīs. Laboratoriskiem izmeklējumiem, kuros tiek izmantotas asinīs

esošās mononukleārās šūnas, nepieciešams lielāks asins tilpums, jo samazinās asinīs esošo limfocītu skaits.

Pediatriskā populācija

Drošuma profils pediatriem pacientiem ir līdzīgs pieaugušajiem, un brīdinājumi un piesardzības pasākumi pieaugušajiem attiecas arī uz pediatriem pacientiem.

Nozīmējot Fingolimod Mylan pediatriem pacientiem, īpaši svarīgi ņemt vērā:

- pirmās devas lietošanas laikā jāievēro piesardzība (skatīt "Bradikardija" iepriekš). Pacientam pārejot no 0,25 mg uz 0,5 mg dienas devu, ieteicams ievērot tādas pašas piesardzības pasākumus kā pēc pirmās devas.
- kontrolētā pediatriskā pētījumā D2311 ar fingolimodu ārstētiem pacientiem ziņots par krampju lēkmju, trauksmes, nomākta garastāvokļa un depresijas lielāku sastopamību, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar bēta-1a interferonu. Šajā apakšgrupas populācijā jāievēro piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu, "Pediatriskā populācija").
- pediatriem pacientiem, kuri saņēma fingolimodu, novērota viegla izolēta bilirubīna līmeņa paaugstināšanās.
- pirms Fingolimod Mylan terapijas uzsākšanas pediatriem pacientiem ir ieteicams veikt visu vakcināciju saskaņā ar pašreizējām imunizācijas vadlīnijām (skatīt "Infekcijas" iepriekš).
- ir pieejami ļoti ierobežoti dati par bērniem vecumā no 10 līdz 12 gadiem, ar ķermeņa masu mazāku par 40 kg vai *Tanner* stadiju < 2 (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Sakarā ar ļoti ierobežotām zināšanām no klīniskā pētījuma, šajās apakšgrupās jāievēro piesardzība.
- ilgtermiņa drošuma dati pediatriskajā populācijā nav pieejami.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pretaudzēju, imūnmodulējošie vai imūno sistēmu nomācošie līdzekļi

Pretaudzēju, imūnmodulējošos vai imūno sistēmu nomācošos līdzekļus nedrīkst lietot kopā ar Fingolimod Mylan, jo pastāv aditīvas iedarbības risks uz imūno sistēmu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, ja pacientam maina terapiju pēc ilgstošas imūno sistēmu ietekmējošu līdzekļu, piemēram, natalizumaba, teriflunomīda vai mitoksantrona, lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos vienlaicīga īsa kortikosteroīdu kursa lietošana recidīvu terapijā nebija saistīta ar biežāku infekcijas rašanos.

Vakcinācija

Fingolimod Mylan lietošanas laikā un divus mēnešus pēc terapijas beigām vakcinācija var būt mazāk efektīva. Jāizvairās no dzīvību novājinātu vakcīnu lietošanas, jo tās var radīt infekcijas risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Bradikardiju inducējošas vielas

Pētīta fingolimoda lietošana kopā ar atenololu un diltiazēmu. Kad mijiedarbības pētījumā veseliem brīvprātīgajiem fingolimodu lietoja kopā ar atenololu, uzsākot fingolimoda lietošanu, sirdsdarbības ātrums samazinājās par papildus 15%, bet šādas iedarbības nav diltiazema gadījumā. Nedrīkst uzsākt terapiju ar Fingolimod Mylan pacientiem, kuri lieto bēta blokatorus vai citas vielas, kas var samazināt sirdsdarbības ātrumu, piemēram, Ia un III klases antiaritmiskos līdzekļus, kalcija kanāla blokatorus, (tādus kā verapamils vai diltiazems), ivabradīnu, digoksīnu, antiholīnesterāzes līdzekļus vai pilokarpīnu, iespējamās aditīvas iedarbības uz sirdsdarbības ātrumu dēļ (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja šādiem pacientiem tiek apsvērta ārstēšana ar Fingolimod Mylan, ir nepieciešama kardiologa konsultācija par pāriešanu uz sirdsdarbības ātrumu nesamazinošām zālēm vai atbilstošu kontroli ārstēšanas uzsākšanai, ir ieteicama kontrole vismaz vienu nakti, ja nav iespējams pārtraukt sirdsdarbības ātrumu samazinošu zāļu lietošanu.

Citu vielu ietekme uz fingolimoda farmakokinētiku

Fingolimodu metabolizē galvenokārt CYP4F2. Citi enzīmi, piemēram, CYP3A4, var ietekmēt tā metabolismu, it īpaši spēcīgas CYP3A4 indukcijas gadījumā. Nav sagaidāms, ka spēcīgi transporta olbaltumvielu inhibitori ietekmēs fingolimoda izkliedi. Fingolimodu lietojot vienlaicīgi ar ketokonazolu, fingolimoda un fingolimoda fosfāta iedarbība (AUC) palielinājās 1,7 reizes, jo tika inhibēts CYP4F2. Piesardzība jāievēro, lietojot fingolimodu kopā ar vielām, kas var inhibēt CYP3A4 (proteāzes inhibitoriem, azola grupas pretsēnīšu līdzekļiem, dažiem makrolīdu grupas līdzekļiem, piemēram, klaritromicīnu vai telitromicīnu).

Vienlaicīgi lietojot karbamazepīnu 600 mg divas reizes dienā līdzsvara koncentrācijā un vienreizēju fingolimoda 2 mg devu, fingolimoda un tā metabolītu AUC samazinājās par 40%. Citi spēcīgi CYP3A4 enzīma induktori, piemēram, rifampicīns, fenobarbitāls, fenitoīns, efavirenzs un divšķautņu asinszāle var samazināt fingolimoda un tā metabolītu AUC vismaz līdz iepriekš minētajam līmenim. Tā kā tas, iespējams, var ietekmēt efektivitāti, jāievēro piesardzība, lietojot tos vienlaicīgi. Savukārt vienlaicīga lietošana ar asinszāli nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fingolimoda ietekme uz citu vielu farmakokinētiku

Maz iespējams, ka fingolimods varētu mijiedarboties ar vielām, kuras tiek metabolizētas ar CYP450 enzīmiem, vai galveno transportolbaltumvielu substrātiem.

Fingolimoda lietošana vienlaicīgi ar ciklosporīnu neietekmēja ciklosporīna vai fingolimoda iedarbību. Tādēļ nav sagaidāms, ka fingolimods izmainīs CYP3A4 substrātu farmakokinētiku.

Fingolimoda lietošana kopā ar perorālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem (etinilestradiolu un levonorgestrelu) neizraisīja izmaiņas perorālo kontraceptīvo līdzekļu iedarbībā. Mijiedarbības pētījumi ar citiem perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem, izņemot progesterāģu saturošus līdzekļus, nav veikti, tomēr nav sagaidāms, ka fingolimods ietekmēs to iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Fingolimods ir kontrindicēts sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā jābūt negatīvam grūtniecības testa rezultātam, un jānodrošina konsultācija par nopietnu risku auglim. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode Fingolimod Mylan lietošanas laikā un 2 mēnešus pēc Fingolimod Mylan lietošanas pārtraukšanas, jo nepieciešami aptuveni 2 mēneši, lai fingolimods tiktu izvadīts no organisma pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpaši pasākumi ir iekļauti arī zāļu informācijas paketē veselības aprūpes speciālistam. Šie pasākumi jāīsteno, pirms fingolimods tiek parakstīts pacientēm un ārstēšanas laikā.

Plānojot grūtniecību, jāapsver iespējamā slimības aktivitātes atjaunošanās pēc fingolimoda terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Pamatojoties uz pieredzi cilvēkiem, pēcreģistrācijas dati liecina, ka fingolimoda lietošana grūtniecības laikā ir saistīta ar 2 reizes augstāku nozīmīgu iedzimtu anomāliju risku salīdzinājumā ar vispārējā populācijā novēroto rādītāju (2-3%; EUROCAT).

Visbiežāk ir ziņots par šādām nozīmīgām anomālijām:

- iedzimtas sirdskaites, piemēram, priekškambaru un kambara starpsienu defekti, Fallo tetrāde;

- nieru malformācijas;
- muskuloskeletālas anomālijas.

Datu par fingolimoda ietekmi uz dzemdībām un dzemdību iznākumu nav.

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte, tai skaitā spontāno abortu un orgānu bojājumu, galvenokārt atvērta arteriālā vada un sirds kambaru starpsienas bojājumu rašanās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Turklāt ir zināms, ka fingolimoda ietekmētais receptors (sfingozīna 1-fosfāta receptors) ir iesaistīts asinsvadu veidošanās procesā embriogēnēzes laikā.

Attiecīgi, fingolimoda lietošana ir kontrindicēta grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Fingolimoda lietošana jāpārtrauc 2 mēnešus pirms grūtniecības plānošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja sievietei iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā, fingolimoda lietošana jāpārtrauc. Jāsniedz medicīniska konsultācija, informējot, ka pastāv ar ārstēšanu saistītas kaitīgas iedarbības risks auglim un ka ir jāveic ultrasonogrāfijas izmeklējumi.

Barošana ar krūti

Laktācijas periodā fingolimods izdalās dzīvnieku pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā zīdaiņiem iespējamas nopietnas fingolimoda izraisītas blakusparādības, Fingolimod Mylan lietošanas laikā sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Preklīniskos pētījumos iegūtie dati neliecina, ka fingolimods varētu būt saistīts ar paaugstinātu fertilitātes samazināšanās risku (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Fingolimods neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Tomēr, uzsākot ārstēšanu, var rasties reibonis vai miegainība. Uzsākot ārstēšanu, pacientus ieteicams novērot 6 stundas (skatīt 4.4. apakšpunktā „Bradīaritmija”).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības (sastopamība $\geq 10\%$), lietojot 0,5 mg devu, bija galvassāpes (24,5%), paaugstināts aknu enzīmu līmenis (15,2%), caureja (12,6%), klepus (12,3%), gripa (11,4%), sinusīts (10,9%) un muguras sāpes (10,0%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā spontānajos gadījumu ziņojumos vai literatūrā minētajos gadījumos, ir norādītas turpmāk. Biežums definēts, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Gripa
	Sinusīts

Bieži	Herpes vīrusu infekcijas
	Bronhīts
	<i>Tinea versicolor</i>
Retāk	Pneimonija
Nav zināmi	Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)**
	Kriptokoku izraisītas infekcijas**
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Bieži	Bazālo šūnu karcinoma
Retāk	Ļaundabīga melanoma****
Reti	Limfoma***
	Plakanšūnu karcinoma****
Ļoti reti	Kapoši sarkoma****
Nav zināmi	Merķeļa šūnu karcinoma***
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži	Limfopēnija
	Leikopēnija
Retāk	Trombocitopēnija
Nav zināmi	Autoimūna hemolītiska anēmija***
	Perifēra tūska***
Imūnās sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā izsitumi, nātrene un angioedēma pēc terapijas uzsākšanas***
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Depresija
Retāk	Nomākts garastāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes
Bieži	Reibonis
	Migrēna
Retāk	Krampji
Reti	Atgriezeniskais mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES)*
Nav zināmi	Smags slimības paasinājums pēc fīngolimoda lietošanas pārtraukšanas***
Acu bojājumi	
Bieži	Redzes miglošanās
Retāk	Makulas tūska
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Bradikardija
	Atrioventrikulāra blokāde
Ļoti reti	T-viļņa inversija***
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	Klepus
Bieži	Aizdusa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Caureja
Retāk	Slikta dūša***
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	

Nav zināmi:	Akūta aknu mazspēja***
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Ekzēma
	Alopēcija
	Nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Muguras sāpes
Bieži	Mialģija
	Artralģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
Bieži	Astēnija
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (paaugstināts alanīntransfērāzes, gamma-glutamīltransfērāzes, aspartāta transamināzes līmenis)
Bieži	Samazināta ķermeņa masa***
	Paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs
Retāk	Samazināts neitrofilo leikocītu skaits
* Iedarbīgums sastopamības biežuma grupā pamatojās uz aprēķināto fingolimoda iedarbību aptuveni 10 000 pacientiem visos klīniskos pētījumos. ** Pēcreģistrācijas periodā ziņots par PML un kriptokoku izraisītām infekcijām (tai skaitā kriptokoku izraisīta meningīta gadījumiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu). *** Nevēlamās blakusparādības no spontānajiem ziņojumiem un literatūras datiem. **** Biežuma kategorija un riska novērtējums pamatojās uz aprēķināto fingolimoda 0,5 mg iedarbību vairāk nekā 24 000 pacientiem visos klīniskajos pētījumos.	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos kopējais infekciju rādītājs (65,1%) 0,5 mg devas grupā bija līdzīgs rādītājam placebo grupā. Taču dziļo elpceļu infekcijas, galvenokārt bronhīts un retāk herpes infekcijas un pneimonija, biežāk attīstījās ar fingolimodu ārstētiem pacientiem.

Ziņots par dažām diseminētām herpes infekcijām, tai skaitā nāves gadījumiem, pat lietojot tikai 0,5 mg devu.

Zāļu pēcreģistrācijas pieredzes laikā ir ziņots par oportūnistisku patogēnu izraisītiem infekciju gadījumiem, piemēram, vīrusu (piemēram, *varicella zoster* vīruss [VZV], Džona Kaningama vīruss (JCV), izraisot progresējošu multifokālu leukoencefalopātiju, *herpes simplex* vīruss (HSV)), sēnīšu (piemēram, kriptokoki, tai skaitā kriptokoku izraisīts meningīts) vai baktēriju (piemēram, atipiskas mikobaktērijas), no kuriem daži bija letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par cilvēka papilomas vīrusa (HPV) infekciju, tai skaitā papilomu, displāziju, kārpām un ar HPV saistītu vēzi fingolimoda terapijas laikā. Sakarā ar fingolimoda imūno sistēmu nomācošo ietekmi, pirms fingolimoda lietošanas jāapsver vakcinācija pret HPV, ņemot vērā vakcinācijas ieteikumus. Ieteicams vēža skrīnings, tai skaitā Pap tests, saskaņā ar standarta aprūpi.

Makulas tūska

Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos makulas tūska attīstījās 0.5% pacientu kuri lietoja ieteicamo devu 0,5 mg un kā arī 1.1% pacientu, kuri lietoja lielāko devu 1.25 mg. Lielākā daļa gadījumu radās terapijas pirmajos 3-4 mēnešos. Daži pacienti sūdzējās par redzes miglošanos vai redzes asuma samazināšanos, bet citi bija asimptomātiski, un viņiem diagnoze tika noteikta regulārās oftalmoloģiskās pārbaudes laikā. Makulas tūska parasti samazinājās vai spontāni izzuda pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas. Atkārtotas rašanās risks pēc zāļu lietošanas atsākšanas nav pētīts.

Makulas tūska biežāk radās multiplās sklerozes pacientiem, kuriem anamnēzē bija uveīts (17% pacientu ar uveītu anamnēzē un 0,6% pacientu, kuriem anamnēzē uveīta nebija). Fingolimoda lietošana nav pētīta multiplās sklerozes pacientiem ar cukura diabētu – slimību, kas saistīta ar paaugstinātu makulas tūskas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nieru transplantācijas klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās arī pacienti ar cukura diabētu, 2,5 mg un 5 mg lietošana fingolimoda palielināja makulas tūskas sastopamību 2 reizes.

Bradikardija

Ārstēšanas uzsākšana izraisa pārejošu sirdsdarbības ātruma samazināšanos un var būt saistīta arī ar kavētu atrioventrikulāro vadīšanu. Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos maksimālo sirdsdarbības ātruma samazināšanos novēroja 6 stundu laikā pēc terapijas uzsākšanas, un 0,5 mg fingolimoda grupā vidējais sirdsdarbības ātrums samazinājās par 12-13 sitieniem minūtē. Pacientiem 0,5 mg fingolimoda grupā sirdsdarbības ātrums, kas mazāks par 40 sitieniem minūtē pieaugušajiem un mazāks par 50 sitieniem minūtē pediatriem pacientiem, tika novērots reti. Vidējais sirdsdarbības ātrums atjaunojas tuvu sākotnējam līmenim viena pastāvīgas lietošanas mēneša laikā. Bradikardija parasti bija asimptomātiska, taču dažiem pacientiem radās viegli vai vidēji smagi simptomi, tai skaitā hipotensija, reibonis, nespēks un/vai sirdsklauves, kas izzuda pirmo 24 stundu laikā pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos pēc terapijas uzsākšanas pirmās pakāpes atrioventrikulārā blokāde (pagarināts PR intervāls EKG) tika atklāta pieaugušiem un pediatriem pacientiem. Pieaugušo klīniskajos pētījumos tas novērots 4,7% pacientu 0,5 mg fingolimoda grupā, 2,8% pacientu, kuriem intramuskulāri tika ievadīts bēta-1a interferons, kā arī 1,6% pacientu placebo grupā. Otrās pakāpes atrioventrikulārā blokāde tika atklāta mazāk nekā 0,2% fingolimoda 0,5 mg pieaugušo lietotāju. Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par pārejošiem, spontāni izzudušiem pilnas AV blokādes atsevišķiem gadījumiem, kuri tika novēroti 6 stundu kontroles periodā pēc pirmās fingolimoda devas lietošanas. Pacienti atveseļojās spontāni. Vadīšanas traucējumi, kuri tika novēroti gan klīniskajos pētījumos, gan pēcreģistrācijas periodā, parasti bija pārejoši, asimptomātiski un izzuda pirmo 24 stundu laikā pēc terapijas uzsākšanas. Lai arī lielākajai daļai pacientu nebija nepieciešama medicīniska terapija, vienam pacientam 0,5 mg fingolimoda grupā asimptomātiska otrās pakāpes (Mobitz I tipa) atrioventrikulārā blokāde tika ārstēta ar izoprenalīnu.

Pēcreģistrācijas periodā atsevišķi gadījumi ar vēlīnu sākumu, tai skaitā pārejoša asistole un neizskaidrojama nāve, notika 24 stundu laikā pēc pirmās devas lietošanas. Šajos gadījumos vienlaicīgi lietotas zāles un/vai esoša slimība bija jācēloj faktors. Cēloņsakarība starp šiem gadījumiem un fingolimoda lietošanu nav skaidra.

Asinsspiediens

Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos 0,5 mg fingolimoda lietošana bija saistīta ar sistoliskā asinsspiediena paaugstināšanos vidēji par aptuveni 3 mm Hg un diastoliskā asinsspiediena paaugstināšanos vidēji par aptuveni 1 mm Hg, un tā izpaudās aptuveni 1 mēnesi pēc terapijas uzsākšanas. Šī paaugstināšanās, turpinot terapiju, neizzuda. Par hipertensiju tika ziņots 6,5% pacientu fingolimoda 0,5 mg grupā un 3,3% placebo grupā. Pēcreģistrācijas periodā pirmā mēneša laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas tika ziņots par hipertensijas gadījumiem, un pirmajā ārstēšanas dienā var būt nepieciešama ārstēšana ar prehipertensijas zālēm vai fingolimoda lietošanas pārtraukšana (skatīt arī 4.4. apakšpunktu, „Ietekme uz asinsspiedienu”).

Aknu darbība

Ziņots par paaugstinātu enzīmu līmeni ar Fingolimoda ārstētiem pieaugušiem un pediatriem pacientiem. Klīniskajos pētījumos asimptomātiska ALAT līmeņa paaugstināšanās serumā $\geq 3 \times \text{NAR}$ (normas augšējā robeža) un $\geq 5 \times \text{NAR}$ radās attiecīgi 8,0% un 1,8% pieaugušo pacientu fingolimoda 0,5 mg terapijas grupā. Dažiem pacientiem, atsākot terapiju, atkārtoti paaugstinājās aknu transamināžu līmenis, apliecinot saistību ar šīm zālēm. Klīniskos pētījumos transamināžu līmeņa paaugstināšanās gadījumi radās visā ārstēšanas periodā, tomēr lielākā daļa – pirmajos 12 mēnešos. ALAT līmenis normalizējās aptuveni 2 mēnešu laikā pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas. Nelielai daļai pacientu (N=10 1,25 mg grupā, N=2 0,5 mg grupā), kuriem ALAT līmenis

paaugstinājās $\geq 5 \times$ NAR un kuri turpināja lietot fingolimodu, AIAT līmenis normalizējās aptuveni 5 mēnešu laikā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu, „Aknu darbība”).

Nervu sistēmas traucējumi

Klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar lielākām fingolimoda devām (1,25 mg vai 5,0 mg), reti radās ar nervu sistēmu saistītas blakusparādības, tai skaitā išēmisks un hemorāģisks insults, atipiski neiroloģiski traucējumi, piemēram, akūtam diseminētam encefalomiēlītam (ADEM) līdzīgi gadījumi.

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par krampju gadījumiem, tostarp *status epilepticus*, fingolimoda lietošanas laikā.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar lielākām fingolimoda devām (1,25 mg), reti radās perifēro artēriju oklūzija.

Elpošanas sistēma

Terapijas ar fingolimodu laikā, sākot no 1. mēneša, tika novērots neliela no devas atkarīga forsētas izelpas tilpuma (*forced expiratory volume*; FEV₁) un oglekļa monoksīda difūzijas kapacitātes (*diffusion capacity for carbon monoxide*; DLCO) samazināšanās, kas turpmāk bija stabila. 24. mēnesī prognozētā FEV₁ procentuālā samazināšanās, salīdzinot ar rādītāju terapijas sākumā, fingolimoda 0,5 mg grupā bija 2,7%, bet placebo grupā – 1,2%, taču šī atšķirība izzuda pēc terapijas pārtraukšanas. DLCO samazināšanās 24. mēnesī bija 3,3% fingolimoda 0,5 mg grupā un 2,7% placebo grupā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu, “Ietekme uz elpošanas sistēmu”).

Limfomas

Gan klīnisko pētījumu laikā, gan pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par dažāda veida limfomas gadījumiem, tai skaitā par letālu Epšteina-Barra vīrusa (EBV) pozitīvu B šūnu limfomas gadījumu. Klīniskos pētījumos neapstiprina limfomas gadījumu (B šūnu un T šūnu) sastopamība bija lielāka nekā paredzams vispārējā populācijā. Pēcreģistrācijas pieredzes laikā ziņots arī par dažiem T šūnu limfomas gadījumiem, ieskaitot ādas T šūnu limfomas (*mycoses fungoides*) gadījumus (skatīt arī 4.4. apakšpunktu, “Ļaundabīgie audzēji”).

Hemofagocitozes sindroms (HPS)

Ļoti reti ziņots par hemofagocitozes sindroma [*haemophagocytic syndrome* (HPS)] gadījumiem ar letālu iznākumu ar fingolimodu ārstētiem pacientiem, kuriem jau bija infekcija. HPS ir rets stāvoklis, kas tika aprakstīts saistībā ar infekcijām, imūnsupresiju un dažām autoimūnām slimībām.

Pediatriskā populācija

Kontrolētā pediatriskā pētījumā D2311 (skatīt 5.1. apakšpunktu) drošuma profils pediatriskiem pacientiem (vecumā no 10 līdz 18 gadiem), kuri saņēma 0,25 mg vai 0,5 mg fingolimoda dienā, kopumā bija līdzīgs pieaugušiem pacientiem. Tomēr pētījumā novērots vairāk neiroloģisku un psihiatrisku traucējumu. Sakarā ar ļoti ierobežotām zināšanām no klīniska pētījuma šajā apakšgrupā jāievēro piesardzība.

Šajā pediatriskā pētījumā par krampju gadījumiem ziņots 5,6% ar fingolimodu ārstēto pacientu un 0,9% ar bēta-1a interferonu ārstēto pacientu.

Ir zināms, ka depresija un trauksme ir biežāk sastopama multiplās sklerozes populācijā. Ziņots arī par depresiju un trauksmi pediatriskiem pacientiem, kuri ārstēti ar fingolimodu.

Pediatriskiem pacientiem, kuri saņēma fingolimoda, novērota viegla izolēti bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Veseli brīvprātīgie pieaugušie labi panesa atsevišķas devas, kas līdz 80 reizēm pārsniedza ieteicamos devu (0,5 mg). Lietojot 40 mg devu, 5 no 6 pētījuma dalībniekiem radās viegla spiediena vai diskomforta sajūta krūšī, kas klīniski atbilda nelielai elpceļu reaktivitātei.

Uzsākot ārstēšanu, fingolimods var inducēt bradikardiju. Sirdsdarbības ātrums parasti sāk samazināties vienas stundas laikā pēc pirmās devas lietošanas, un straujākā samazināšanās ir 6 stundu laikā. Negatīva hronotropa fingolimoda iedarbība saglabājas ilgāk par 6 stundām un pakāpeniski samazinās turpmāko ārstēšanas dienu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu sīkākai informācijai). Tika ziņots par lēnu atrioventrikulāro vadīšanu ar atsevišķiem ziņojumiem par pārejošiem spontāni izzudušiem pilnas atrioventrikulārās (AV) blokādes gadījumiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Ja pārdozēšana notikusi, pirmo reizi lietojot Fingolimod Mylan, ir svarīgi novērot pacientus ar nepārtrauktu (reāla laika) EKG un noteikt sirdsdarbības ātrumu un asinsspiedienu ik pēc stundas vismaz pirmo 6 stundu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Turklāt, ja pēc 6 stundām sirdsdarbības ātrums ir < 45 sitieni minūtē pieaugušajiem, < 55 sitieni minūtē 12 gadus veciem un vecākiem pediatriem pacientiem, vai < 60 sitieni minūtē pediatriem pacientiem vecumā no 10 līdz 12 gadiem, vai EKG 6 stundas pēc pirmās devas lietošanas uzrāda otrās vai lielākas pakāpes AV blokādi vai QT intervāls ir ≥ 500 msek, ir jāpagarina kontrole (vismaz vienu nakti) līdz tam brīdim, kad simptomi izzūd. Ja jebkurā laikā rodas trešās pakāpes AV blokāde, tad arī jāpagarina kontrole (vismaz vienu nakti).

Ne dialīze, ne plazmas aizstāšana neizvada fingolimodu no organisma.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AA27

Darbības mehānisms

Fingolimods ir sfingozīna 1-fosfāta receptoru modulators. Sfingozīnkināze fingolimodu metabolizē par aktīvu metabolisma produktu fingolimoda fosfātu. Nelielā nanomolārā koncentrācijā fingolimoda fosfāts piesaistās uz limfocītu virsmas esošajam sfingozīna 1-fosfāta (S1P) 1. tipa receptoram, kā arī viegli šķērso hematoencefālisko barjeru, piesaistoties pie S1P 1. tipa receptora uz nervu šūnu virsmas centrālajā nervu sistēmā (CNS). Kā limfocītu S1P receptoru funkcionālais antagonists fingolimoda fosfāts bloķē limfocītu spēju pamest limfmezglus un tā izraisa to sadalījuma maiņu, nevis skaita samazināšanos. Pētījumi ar dzīvniekiem parādīja, ka šīs sadalījuma maiņas dēļ samazinās patogēno limfocītu, tai skaitā iekaisumu veicinošu Th17, infiltrācija CNS, kur tie būtu iesaistīti nervu iekaisuma un audu bojājumu norisēs. Pētījumi ar dzīvniekiem un *in vitro* eksperimenti liecina, ka fingolimods var arī mijiedarboties ar S1P receptoriem uz nervu šūnu virsmas.

Farmakodinamiskā iedarbība

4 - 6 stundu laikā pēc pirmās 0,5 mg fingolimoda devas lietošanas limfocītu skaits perifērajā asinsritē

samazinās līdz aptuveni 75% no to skaita pirms terapijas. Turpinot zāles lietot vienu reizi dienā, divas nedēļas limfocītu skaits turpina samazināties un sasniedz minimumu aptuveni 500 šūnas/mikrolitrā jeb 30% no to skaita pirms terapijas. Astoņpadsmit procentiem pacientu vismaz vienā gadījumā sasniegtais minimālais limfocītu skaits bija mazāks par 200 šūnām/mikrolitrā. Zāles ilgstoši lietojot vienu reizi dienā, limfocītu skaits saglabājas mazs. Vairums T un B limfocītu regulāri šķērso limfātiskos orgānus, un tieši šīs šūnas galvenokārt ietekmē fingolimods. Aptuveni 15-20% T limfocītu ir efektoru atmiņas fenotips, proti, šīs šūnas ir nozīmīgas perifērās imunitātes nodrošināšanai. Tā kā šīs apakšpopulācijas limfocīti limfātiskos orgānus parasti nešķērso, fingolimods tos neietekmē. Perifēro limfocītu skaita palielināšanos var novērot dažu dienu laikā pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas, un to skaits parasti normalizējas viena līdz divu mēnešu laikā. Ilgstoša fingolimoda lietošana izraisa nelielu neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos līdz aptuveni 80% no to skaita pirms terapijas uzsākšanas. Fingolimoda lietošana neietekmē monocītu skaitu.

Uzsākot terapiju, fingolimods izraisa pārejošu sirdsdarbības ātruma un atrioventrikulārās vadīšanas samazināšanos (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Maksimālo sirdsdarbības ātruma samazināšanos novēro 6 stundu laikā pēc devas lietošanas un 70% negatīvās hronotropās iedarbības izpaužas jau pirmajā dienā. Turpinot zāļu lietošanu, sirdsdarbības ātrums viena mēneša laikā atjaunojas līdz vērtībai pirms terapijas sākšanas. Fingolimoda ierosinātu sirdsdarbības ātruma samazināšanos var novērst ar parenterāli ievadāmu atropīnu vai izoprenalīnu. Salmeterols inhalāciju veidā arī nodrošina vidēji spēcīgu pozitīvu hronotropo iedarbību. Uzsākot fingolimoda lietošanu, palielinās priekšlaicīgu sirds priekškambaru kontrakciju skaits, taču nepalielinās priekškambaru mirgošanas/plandīšanās vai sirds kambaru aritmijas vai ektopijas rādītājs. Fingolimoda lietošana nav saistīta ar sirds izsviedes tilpuma samazināšanos. Fingolimoda terapija neietekmē sirds autonomās reakcijas, tai skaitā sirdsdarbības ātruma diennakts izmaiņas un reakciju uz fizisku slodzi.

S1P4 varēja daļēji veicināt šo efektu, bet tas nebija galvenais receptors, kas bija atbildīgs par limfocītu skaita samazināšanos. Bradikardijas un vazokonstrikcijas mehānisms tika pētīts arī *in vitro* jūrascūciņām un izolētā trušu aortā un koronārā artērijā. Tika secināts, ka bradikardiju var ietekmēt galvenokārt iekšēji korigējošā kālija kanāla aktivācija vai G olbaltumvielas aktivizēts iekšēji korigējošs K⁺ kanāls (IKACH /GIRK) un šķiet, ka vazokonstrikciju mediē Rho kināze un no kalcija atkarīgs mehānisms.

Ārstēšana ar fingolimodu, lietojot vienreizējas vai vairākas 0,5 un 1,25 mg devas divas nedēļas, nav saistīta ar nosakāmu elpceļu pretestības palielināšanos, nosakot pēc FEV₁ un forsētas izelpas plūsmas ātruma (FEF) 25-75. Taču vienreizējas fingolimoda devas ≥ 5 mg (kas ir 10 reizes lielākas par ieteicamo devu) ir saistītas ar devas atkarīgu elpceļu pretestības palielināšanos. Atkārtotu 0,5, 1,25 vai 5 mg fingolimoda devu lietošana nav saistīta ar oksigenācijas vai skābekļa desaturācijas traucējumiem fiziskas slodzes laikā un elpceļu reaktivitātes palielināšanos pret metaholīnu. Fingolimoda lietotājiem ir normāla bronhodilatācijas reakcija uz inhalējamiem bēta agonistiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Fingolimoda efektivitāte pierādīta divos pētījumos, kuros izvērtēja 0,5 mg un 1,25 mg fingolimoda devas lietošanu vienu reizi dienā pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu-remitējošu multiplo sklerozī (RRMS). Abos pētījumos piedalījās pieauguši pacienti, kuriem iepriekšējo 2 gadu laikā bija ≥ 2 recidīvi vai iepriekšējā gada laikā bija ≥ 1 recidīvs. Paplašinātās invalidātes stāvokļa novērtējuma skalas (*Expanded Disability Status Score* – EDSS) rādītājs bija no 0 līdz 5,5 punktiem. Trešais pētījums, kurā pētīja to pašu pieaugušo pacientu populāciju, tika pabeigts pēc fingolimoda reģistrācijas.

D2301 pētījums (FREEDOMS) bija 2 gadus ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts III fāzes pētījums, kurā piedalījās 1 272 pacienti (n=425 saņēma 0,5 mg devu, 429 saņēma 1,25 mg devu, 418 saņēma placebo). Sākuma stāvokļa rādītāju mediānas bija: vecums 37 gadi, slimības ilgums 6,7 gadi un EDSS punktu skaits 2,0. Pētījuma rezultāti norādīti tālāk 1. tabulā. 0,5 mg un 1,25 mg devas grupas nozīmīgi neatšķīrās ne pēc viena mērķa kritērija.

1. tabula. D2301 pētījums (FREEDOMS): galvenie rezultāti

	Fingolimods 0,5 mg	Placebo
Klīniskie mērķa kritēriji		
Recidīvu gada intensitātes rādītājs (primārais mērķa kritērijs)	0,18**	0,4
Pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem pēc 24 mēnešiem nebija radies recidīvs	70%**	46%
Pacientu procentuālais īpatsvars ar apstiprinātu invaliditātes progresēšanu pēc 3 mēnešiem † Riska attiecība (95% TI)	17% 0.70 (0.52, 0.96)*	24%
MRI mērķa kritēriji		
Jaunu vai no jauna palielinātu T2 bojājumu skaita mediāna (vidējais) 24 mēnešu laikā	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Gd uzkrājošu bojājumu skaita mediāna (vidējais) 24 mēnešu laikā	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Smadzeņu tilpuma pārmaiņu procentos mediāna (vidējais) 24 mēnešu laikā	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Invaliditātes progresēšana definēta kā pēc 3 mēnešiem apstiprināta EDSS palielināšanās par 1 punktu ** p < 0,001, *p<0,05 salīdzinot ar placebo Visas klīnisko mērķa kritēriju analīzes tikai veiktas ārstēt paredzētā pacientu populācijā. MRI analīzei izmantota vērtējamā datu kopa.		

Pacienti, kuri pabeidza 24 mēnešu ilgu pamatpētījumu FREEDOMS, varēja tikt iekļauti devu maskētā pagarinājuma pētījumā (D2301E1) un saņemt fingolimodu. Kopumā pētījumā tika iekļauti 920 pacienti (n=331 turpināja lietot 0,5 mg, 289 turpināja lietot 1,25 mg, 155 pārgāja no placebo uz 0,5 mg un 145 pārgāja no placebo uz 1,25 mg). Pēc 12 mēnešiem (36. mēnesis), 856 pacienti (93%) bija joprojām iekļauti. Laika posmā no 24. līdz 36. mēnesim recidīvu gada intensitātes rādītājs (*annualised relapse rate*) (ARR) pacientiem, kuri pamatpētījumā saņēma 0,5 mg fingolimoda un kuri turpināja lietot 0,5 mg, bija 0,17 (0,21 pamatpētījumā). ARR pacientiem, kuri pārgāja no placebo uz 0,5 mg fingolimoda, bija 0,22 (0,42 pamatpētījumā).

Līdzīgi rezultāti tika novēroti 2 gadus ilgā randomizētā, dubultmaskētā (*double-blind*), placebo kontrolētā III fāzes atkārtojuma pētījumā ar fingolimodu, kurā piedalījās 1083 pacienti (n=358 lietoja 0,5 mg, 370 lietoja 1,25 mg, 355 lietoja placebo) ar RRMS (D2309; FREEDOMS 2). Sākuma stāvokļa rādītāju mediānas bija: vecums 41 gadi, slimības ilgums 8,9 gadi un EDSS punktu skaits 2,5.

2. tabula. D2309 pētījums (FREEDOMS 2): galvenie rezultāti

	Fingolimods 0,5 mg	Placebo
Klīniskie mērķa kritēriji		
Recidīvu gada intensitātes rādītājs (primārais mērķa kritērijs)	0,21**	0,4
Pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem pēc 24 mēnešiem nebija radies recidīvs	71,5%**	52,7%
Pacientu procentuālais īpatsvars ar apstiprinātu invaliditātes progresēšanu pēc 3 mēnešiem † Riska attiecība (95% TI)	25% 0,83 (0,61, 1,12)	29%
MRI mērķa kritēriji		
Jaunu vai no jauna palielinātu T2 bojājumu skaita mediāna (vidējais) 24 mēnešu laikā	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Gd uzkrājošu bojājumu skaita mediāna (vidējais) 24 mēnešu laikā	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Smadzeņu tilpuma pārmaiņu procentos mediāna (vidējais) 24 mēnešu laikā	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Invaliditātes progresēšana definēta kā pēc 3 mēnešiem apstiprināta EDSS palielināšanās par 1 ** p < 0,001, salīdzinot ar placebo Visas klīnisko mērķa kritēriju analīzes tikai veiktas ārstēt paredzētā pacientu populācijā. MRI analīzei izmantota vērtējamā datu kopa.		

D2302 pētījums (TRANSFORMS) bija 1 gadu ilgs randomizēts, dubultmaskēts, dubulta placebo, aktīvi (ar bēta-1a interferonu) kontrolēts III fāzes klīniskais pētījums, kurā piedalījās 1280 pacienti (n=429 saņēma 0,5 mg devu, 420 saņēma 1,25 mg devu, 431 pacients vienu reizi nedēļā saņēma 30 mikrogramus bēta-1a interferona intramuskulāras injekcijas veidā). Sākuma stāvokļa rādītāju mediānas bija: vecums 36 gadi, slimības ilgums 5,9 gadi un EDSS punktu skaits 2,0. Pētījuma rezultāti norādīti tālāk 3. tabulā. 0,5 mg un 1,25 mg devas grupas nozīmīgi neatšķīrās ne pēc viena mērķa kritērijiem.

3. tabula. D2302 pētījums (TRANSFORMS): galvenie rezultāti

	Fingolimods 0,5 mg	Bēta-1a interferons, 30
Klīniskie mērķa kritēriji		
Recidīvu gada intensitātes rādītājs (primārais mērķa kritērijs)	0,16**	0,33
Pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem pēc 12 mēnešiem nebija radies recidīvs	83%**	71%
Pacientu procentuālais īpatsvars ar apstiprinātu invaliditātes progresēšanu pēc 3 mēnešiem † Riska attiecība (95% TI)	6% 0,71 (0,42, 1,21)	8%
MRI mērķa kritēriji		
Jaunu vai no jauna palielinātu T2 bojājumu skaita mediāna (vidējais) 12 mēnešu laikā	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Gd uzkrājošu bojājumu skaita mediāna (vidējais) 12 mēnešu laikā	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Smadzeņu tilpuma izmaiņu procentos mediāna (vidējais) 12 mēnešu laikā	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Invaliditātes progresēšana definēta kā pēc 3 mēnešiem apstiprināta EDSS palielināšanās par 1 * p < 0,01, ** p < 0,001, salīdzinot ar bēta-1a interferonu Visas klīnisko mērķa kritēriju analīzes tikai veiktas ārstēt paredzētā pacientu populācijā. MRI analīzei izmantota vērtējamā datu kopa.		

Pacienti, kuri pabeidza 12 mēnešus ilgo pamatpētījumu TRANSFORMS, varēja tikt iekļauti devu maskētā pagarinājuma pētījumā (D2302E1) un saņemt fingolimodu. Kopumā tika iekļauti 1030 pacienti, tomēr 3 no šiem pacientiem nesaņēma ārstēšanu (n=356 turpināja lietot 0,5 mg, 330 – 1,25 mg, 167 pārgāja no bēta-1a interferona uz 0,5 mg un 174 pārgāja no bēta-1a interferona uz 1,25 mg). Pēc 12 mēnešiem (24. mēnesis), 882 pacienti (86%) bija joprojām iekļauti. Laika posmā no 12. līdz 24. mēnesim recidīvu gada intensitātes rādītājs (annualised relapse rate) (ARR) pacientiem, kuri pamatpētījumā saņēma 0,5 mg fingolimoda un kuri turpināja lietot 0,5 mg, bija 0,20 (0,19 pamatpētījumā). ARR pacientiem, kuri pārgāja no placebo uz 0,5 mg fingolimoda, bija 0,33 (0,48 pamatpētījumā).

Apvienotie D2301 un D2302 pētījumu rezultāti liecina par stabilu un statistiski nozīmīgu recidīvu gada intensitātes rādītāja samazināšanos, salīdzinot ar kontroles terapiju, apakšgrupās, kas veidotas pēc dzimuma, vecuma, iepriekšējās multiplās sklerozes terapijas, slimības aktivitātes vai invaliditātes pakāpes pētījuma sākumā.

Turpmākā klīnisko datu analīze pierāda pastāvīgu ārstēšanas efektivitāti ļoti aktīvas recidivējoši-remitējošas multiplās sklerozes pacientu apakšgrupās.

Pediatriskā populācija

Pediatriskiem pacientiem vecumā no 10 līdz < 18 gadiem ar recidivējošu-remitējošu multiplo sklerozi ir pierādīta vienu reizi dienā lietotu 0,25 mg vai 0,5 mg (deva izvēlēta, pamatojoties uz ķermeņa masu un iedarbības mērījumiem) fingolimoda devu efektivitāti un drošums.

Pētījums D2311 (PARADIGMS) bija dubultmaskēts, dubulta placebo, aktīvi kontrolēts pētījums ar elastīgu ilgumu līdz 24 mēnešiem, kurā piedalījās 215 pacienti vecumā no 10 līdz < 18 gadiem (n=107 saņēma fingolimodu, 108 saņēma 30 mikrogramus bēta-1a interferona intramuskulāras injekcijas veidā vienu reizi nedēļā).

Sākotnējā stāvokļa rādītāju mediānas bija: vecums 16 gadi, slimības ilguma mediāna 1,5 gadi un EDSS rādītājs 1,5. Lielākai daļai pacientu bija *Tanner* 2. stadija vai lielāka (94,4%) un bija >40 kg (95,3%). Kopumā 180 (84%) pacienti pabeidza pētījuma pamatfāzi ar pētāmajām zālēm (n=99 [92,5%] ar fingolimodu, 81 [75%] ar bēta-1a interferonu). Rezultāti norādīti 4. tabulā.

4. tabula. D2311 pētījums (PARADIGMS): galvenie rezultāti

	Fingolimods 0,25 mg vai 0,5 mg	Bēta-1a interferons 30 µg
Klīniskie mērķa kritēriji	N=107	N=107 [#]
Recidīvu gada intensitātes rādītājs (primārais mērķa kritērijs)	0,122**	0,675
Pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem pēc 24 mēnešiem nebija radies recidīvs	85,7**	38,8
MRI mērķa kritēriji		
Jaunu vai no jauna palielinātu T2 bojājumu skaits gadā	n=106	n=102
Pielāgota vidējā vērtība	4,393**	9,269
Gd uzkrājošu T1 bojājumu skaits vienā izmeklējumā līdz 24. mēnesim	n=105	n=95
Pielāgota vidējā vērtība	0,436**	1,282
Smadzeņu atrofijas gada rādītājs no sākotnējā stāvokļa līdz 24. mēnesim	n=96	n=89
Vidējais rādītājs pēc mazāko kvadrātu metodes	-0,48*	-0,80
[#] Viens pacients, kas tika randomizēts, lai saņemtu bēta-1a interferonu intramuskulāras injekcijas veidā, nevarēja norīt dubultās placebo zāles un pārtrauca dalību pētījumā. Pacients tika izslēgts no pilnas analīzes un drošuma kopas.		
* p<0,05,** p<0,001, salīdzinot ar bēta-1a interferonu.		
Visas klīnisko mērķa kritēriju analīzes tikai veiktas pilnas analīzes kopā.		

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Informācija par farmakokinētiku iegūta veseliem brīvprātīgiem pieaugušajiem, nieru transplantāta pieaugušiem recipientiem un multiplās sklerozes pacientiem.

Farmakoloģiski aktīvais metabolīts, kas nodrošina zāļu efektivitāti, ir fingolimoda fosfāts.

Uzsūkšanās

Fingolimoda absorbcija ir lēna (t_{max} 12-16 stundas) un plaša ($\geq 85\%$). Šķietamā absolūtā perorālā biopieejamība ir 93% (95% ticamības intervāls: 79-111%). Līdzsvara koncentrācija asinīs tiek sasniegta 1-2 mēnešu laikā, kopš zāļu lietošanas uzsākšanas vienu reizi dienā, un līmenis līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 10 reizes augstāks nekā pēc sākotnējās devas lietošanas.

Pārtika neietekmē fingolimoda $C_{\max}$ vai kopējo iedarbību (AUC). Fingolimoda fosfāta $C_{\max}$ nedaudz samazinājās par 34%, bet AUC saglabājās nemainīgs. Tādēļ Fingolimod Mylan var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Fingolimods plaši izkļiedējas eritrocītos, un tā frakcija asins šūnās ir 86%. Fingolimoda fosfāta uzņemšana asins šūnās ir mazāka – <17%. Fingolimods un fingolimoda fosfāts izteikti saistās ar olbaltumvielām (> 99%).

Fingolimods plaši izkļiedējas organisma audos, un tā izkļiedes tilpums ir aptuveni 1200±260 litri. Pētījumā četriem veseliem indivīdiem, kuri saņēma vienu intravenozu radioaktīvi iezīmētu fingolimoda analoga devu, pierādīts, ka fingolimods iekļūst smadzenēs. Pētījumā 13 vīriešu dzimuma multiplās sklerozes pacientiem, kuri saņēma 0,5 mg fingolimoda dienā, vidējais fingolimoda (un fingolimoda fosfāta) daudzums spermas ejakulātā līdzsvara stāvoklī bija aptuveni 10 000 reižu mazāks nekā perorāli lietotajā devā (0,5 mg).

Biotransformācija

Cilvēkam fingolimods tiek pārveidots ar atgriezenisku stereoselektīvu fosforilēšanu par farmakoloģiski aktīvo fingolimoda fosfāta (S)-enantiomēru. Fingolimods tiek izvadīts ar oksidatīvu biotransformāciju, ko galvenokārt katalizē CYP4F2 un, iespējams, citi izoenzīmi, un sekojošu noārdīšanu līdzīgi taukskābēm par neaktīviem metabolītiem. Novērota arī farmakoloģiski neaktīvu nepolāru fingolimoda keramīda analogu veidošanās. Galvenais enzīms, kas atbildīgs par fingolimoda metabolismu ir daļēji noteikts, un tas varētu būt vai nu CYP4F2, vai CYP3A4.

Pēc vienreizējas iekšķīgas [^{14}C] fingolimoda lietošanas galvenie ar fingolimodu saistītie savienojumi asinīs, kā noteikts pēc to ietekmes uz AUC līdz 34 dienas ilgi pēc pilnīgi radioaktīvi iezīmētu savienojumu devas lietošanas, ir pats fingolimods (23%), fingolimoda fosfāts (10%) un neaktīvi metabolīti (M3 karboksilskābes metabolīts (8%), M29 keramīda metabolīts (9%) un M30 keramīda metabolīts (7%)).

Eliminācija

Fingolimoda klīrenss asinīs ir $6,3 \pm 2,3$ l/h, bet vidējais šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir 6-9 dienas. Izvadīšanas terminālajā fāzē fingolimoda un fingolimoda fosfāta līmenis asinīs pazeminās sinhroni, tādēļ abiem šiem savienojumiem eliminācijas pusperiods ir līdzīgs.

Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 81% devas neaktīvu metabolītu formā tiek lēni izvadīti ar urīnu. Fingolimods un fingolimoda fosfāts neizmainītā formā ar urīnu netiek izvadīti, taču ir galvenie savienojumi fecēs, kur katra šī savienojuma daudzums ir mazāks par 2,5% devas. Pēc 34 dienām izvadītais lietotās devas daudzums ir 89%.

Linearitāte

Pēc vairākkārtējas 0,5 mg vai 1,25 mg devas lietošanas vienu reizi dienā fingolimoda un fingolimoda fosfāta koncentrācija palielinās šķietami devai proporcionāli.

Īpašības specifiskās pacientu grupās

Dzimums, rase un nieru darbības traucējumi

Fingolimoda un fingolimoda fosfāta farmakokinētika vīriešiem un sievietēm, dažādas etniskās izcelsmes pacientiem vai pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem neatšķiras.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (A, B un C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) fingolimoda $C_{\max}$ saglabājās nemainīga, bet fingolimoda AUC

palielinājās attiecīgi par 12%, 44% un 103%. Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) fingolimoda fosfāta C_{max} samazinājās par 22% un AUC būtiski nemainījās. Fingolimoda fosfāta farmakokinētiskās īpašības nav pētītas pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem fingolimoda šķietamais eliminācijas pusperiods saglabājās nemainīgs, bet pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem tas palielinājās par 50%.

Fingolimod nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietojot fingolimodu pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāku cilvēku populācija

Klīniskā pieredze un farmakokinētiskie dati pacientiem no 65 gadu vecuma ir ierobežoti. Pacienti no 65 gadu vecuma Fingolimod Mylan jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pediatriskiem pacientiem (10 gadus veciem un vecākiem) fingolimoda fosfāta koncentrācija šķietami palielinās proporcionāli devai intervālā no 0,25 mg līdz 0,5 mg.

Fingolimoda fosfāta koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir aptuveni par 25% zemāka pediatriskiem pacientiem (10 gadus veciem un vecākiem), lietojot 0,25 mg vai 0,5 mg fingolimoda dienā, salīdzinot ar koncentrāciju pieaugušiem pacientiem, kuri ārstēti ar 0,5 mg fingolimoda vienu reizi dienā.

Dati par pediatriskiem pacientiem, kas jaunāki par 10 gadiem, nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Fingolimoda drošuma īpašības vērtētas neklīniskajos pētījumos ar pelēm, žurkām, suņiem un mērkājiem. Vairākām sugām galvenie mērķa orgāni bija limfātiskā sistēma (limfopēnija un limfātiska atrofija), plaušas (palielināta to masa, gludo muskuļu hipertrofija bronhoalveolārās saiknes vietā) un sirds (negatīva hronotropa iedarbība, asinsspiediena paaugstināšanās, perivaskulāras izmaiņas un miokarda deģenerācija); tikai žurkām, 2 gadu pētījumā lietojot 0,15 mg/kg un augstākas devas, kas aptuveni 4 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību (AUC) cilvēkam, lietojot 0,5 mg dienas devu, mērķa orgāni bija arī asinsvadi (vaskulopātija).

Divus gadus ilgā bioloģiskā eksperimentā ar žurkām, kurām perorālā fingolimoda deva sasniedza maksimālo panesamo devu 2,5 mg/kg, kas atbilst aptuveni 50 reizes lielākai kopējai sistēmiskai iedarbībai (AUC) cilvēkam, lietojot 0,5 mg devu, netika iegūti pierādījumi par kancerogenitāti. Tomēr 2 gadus ilgā pētījumā ar pelēm, lietojot 0,25 mg/kg un lielākas devas, kas atbilst aptuveni 6 reizes lielākai kopējai sistēmiskai iedarbībai (AUC) nekā tad, ja cilvēkam lieto 0,5 mg dienas devu, tika novērota ļaundabīgas limfomas sastopamības palielināšanās.

Pētījumos ar dzīvniekiem fingolimods nebija ne mutagēns, ne klastogēns.

Fingolimods neietekmēja spermatozoīdu skaitu/kustīgumu un fertilitāti žurku tēviņiem un mātītēm līdz pat lielākajai pārbaudītajai devai (10 mg/kg), kas atbilst aptuveni 150 reizes lielākai kopējai sistēmiskai iedarbībai (AUC) nekā tad, ja cilvēkam lieto 0,5 mg dienas devu.

Fingolimods bija teratogēns žurkām, lietojot 0,1 mg/kg devas un lielākas devas. Zāļu iedarbība žurkām, lietojot šo devu, bija līdzīga kā pacientiem, lietojot terapeitisko devu (0,5 mg). Biežākās augļa malformācijas vēdera dobumā bija atvērts arteriālais vads un sirds kambaru starpsienas defekti. Teratogēnā iedarbība trušiem nav pilnībā izvērtēta, tomēr, lietojot 1,5 mg/kg un lielākas devas novēroja palielinātu embrija-augļa mirstību, un lietojot 5 mg/kg devu novēroja izdzīvojušo augļu skaita samazināšanos un augļu augšanas aizturi. Zāļu iedarbība trušiem, lietojot šo devu, bija līdzīga kā pacientiem.

Lietojot žurkām devas, kas mātītei neizraisīja toksicitāti, F1 paaudzes mazuļu dzīvildze agrīnā pēcdzemdību periodā bija samazināta. Taču fingolimoda iedarbība neietekmēja F1 ķermeņa masu, attīstību, uzvedību un fertilitāti. Laktācijas laikā fingolimods izdalījās ārstēto dzīvnieku pienā koncentrācijā, kas ir 2-3 reizes lielāka par tā koncentrāciju mātes plazmā. Fingolimods un tā metabolīti grūsnām trušu mātītēm šķērsoja placentāro barjeru.

Pētījumi ar juveniliem dzīvniekiem

Divu toksicitātes pētījumu ar juvenilām žurkām rezultāti uzrādīja nelielu ietekmi uz neirobeheiviorālu atbildes reakciju, aizkavētu dzimumbriedumu un samazinātu imūno reakciju uz atkārtotu stimulāciju ar jūras molusku hemociānīnu (KLH), kas netika uzskatīta par nelabvēlīgu. Kopumā fingolimoda ietekme uz ārstēšanu juveniliem dzīvniekiem bija salīdzināma ar pieaugušām žurkām, lietojot līdzīgas devas, izņemot izmaiņas kaulu minerālajā blīvumā un neirobiheiviorāliem traucējumiem (samazinātu dzirdes izbīļa reakciju), kas tika novēroti, lietojot 1,5 mg/kg un lielāku devu juveniliem dzīvniekiem, un gludās muskulatūras hipertrofijas trūkumu juvenilu žurku plaušās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts
Glicīns
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukas tinte

Šellaka (E904)
Propilēnglikols (E1520)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/ PCTFE/alumīnija blisteri

Iepakojuma lielumi:

28, 30, 84 vai 98 cietās kapsulas

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 84 (3 iepakojumi pa 28) cietās kapsulas

Kalendāro blisteru iepakojumi, kas satur 28 vai 84 cietās kapsulas

Dozējamu vienību blisteris: 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1, vai 98 x 1 cietā kapsula

PVH/PE/PVdH alumīnija blisteri

Iepakojuma lielumi:

28, 30, 84 vai 98 cietās kapsulas

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 84 (3 iepakojumi pa 28) cietās kapsulas

Kalendāro blisteru iepakojumi, kas satur 28 vai 84 cietās kapsulas

Dozējamu vienību blisteris: 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1, vai 98 x 1 cietā kapsula

Balta apaļa ABPE pudele ar baltu necaurspīdīgu bērniem neatveramu PP aizbāzni ar vati ar alumīnija indukcijas blīvējuma starpliku

Iepakojuma lielumi: 90 vai 100 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi par atkritumu likvidēšanu

Neizlietotās zāles un izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 18. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/en>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komarom
H-2900
Ungārija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucies datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Riska mazināšanas papildu pasākumi

Pirms Fingolimod Mylan izplatīšanas uzsākšanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar nacionālo kompetento iestādi (NKI) jāsavstarpēji izglītojošo materiālu saturs un formāts, tostarp saziņas līdzekļi, izplatīšanas kārtība un jebkuri citi programmas aspekti.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kur tirgo Fingolimod Mylan, visiem ārstiem, kuri plāno izrakstīt Fingolimod Mylan, ir izsniegta papildināta produkta informācijas pakete veselības aprūpes speciālistam, tai skaitā:

1. Zāļu apraksts (ZA).
2. Ārsta kontrolesaraksts pieaugušiem un pediatriem pacientiem, kas jāapsver pirms Fingolimod Mylan izrakstīšanas).
3. Pacienta/vecāku/aprūpētāja vadlīnijas, ar ko jānodrošina pacienti, viņu vecāki (vai likumīgie pārstāvji) un aprūpētāji.
4. Pacienta ar grūtniecību saistītā atgādinājuma kartīte, ar ko jānodrošina visi pacienti, viņu vecāki (vai likumīgie pārstāvji) un aprūpētāji, pēc nepieciešamības.

Kontrolesaraksts ārstam

Kontroles prasības ārstēšanas uzsākšanas brīdī.

- Uzraudzības prasības ārstēšanas uzsākšanas brīdī

Pirms pirmās devas lietošanas:

- reģistrēt EKG sākuma stāvoklī pirms pirmās Fingolimod Mylan devas;
- izmērīt asinsspiedienu pirms pirmās Fingolimod Mylan devas;
- pārbaudīt aknu funkcionālos rādītājus, ieskaitot transamināzes un bilirubīnu, pirms ārstēšanas uzsākšanas (6 mēnešu laikā);
- organizēt oftalmoloģisku novērtējumu pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Fingolimod Mylan pacientiem ar cukura diabētu vai ar uveītu anamnēzē;
- pirms terapijas uzsākšanas jābūt apstiprinātam negatīvam grūtniecības testa rezultātam.

Līdz 6 stundām pēc pirmās devas lietošanas:

- novērot pacientus 6 stundas pēc pirmās Fingolimod Mylan devas lietošanas, vai neattīstās ar bradikardiju saistītas pazīmes un simptomi, ieskaitot sirdsdarbības ātruma un asinsspiediena mērījumus ik pēc stundas. Ir ieteicama nepārtraukta (reālā laika) EKG kontrole;
- veikt EKG 6 stundu uzraudzības perioda beigās.

No >- 6 līdz 8 stundām pēc pirmās devas lietošanas:

- ja pēc pirmās devas lietošanas pacienta sirdsdarbības ātrums pēc 6 stundām ir vislēnākais, salīdzinot ar sākuma stāvokli, jāpagarina sirdsdarbības ātruma kontrole vēl vismaz uz 2 stundām un līdz tam brīdim, kad sirdsdarbības ātrums atkal palielinās.

- Ieteikumi par terapijas atsākšanu ar Fingolimod Mylan pēc ārstēšanas pārtraukšanas
Ir ieteicama tāda pati pirmās devas lietošanas uzraudzība kā terapijas sākumā, ja ārstēšana tika pārtraukta:

- uz 1 vai vairākām dienām pirmo 2 ārstēšanas nedēļu laikā;
- uz vairāk nekā 7 dienām 3. un 4. ārstēšanas nedēļas laikā;
- uz vairāk nekā 2 nedēļām pēc vismaz 1 ārstēšanas mēneša.

- Ieteikumi kontrolei vienas nakts laikā pēc pirmās devas (vai, ja uzraudzība pēc pirmās devas lietošanas ir piemērojama terapijas atsākšanas gadījumā):
 - pagarināt sirdsdarbības ātruma kontroli vismaz uz vienu nakti medicīnas iestādē un līdz simptomu izzušanai pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska iejaukšanās kontroles laikā, kad tiek uzsākta/atsākta ārstēšana. Pēc otrās Fingolimod Mylan devas lietošanas jāatkārto tāda pati kontrole kā pēc pirmās devas;
 - pagarināt sirdsdarbības ātruma kontroli vismaz uz vienu nakti medicīnas iestādē un līdz simptomu izzušanai pacientiem, kuriem:
 - jebkurā laikā rodas trešās pakāpes AV blokāde;
 - ja 6 stundu laikā:

- a. sirdsdarbības ātrums < 45 sitieni minūtē, < 55 sitieni minūtē 12 gadus veciem un vecākiem pediatriem pacientiem, vai < 60 sitieni minūtē pediatriem pacientiem vecumā no 10 līdz 12 gadiem;
 - b. sākas pirmreizēja otrās vai lielākas pakāpes AV blokāde;
 - c. QTc intervāls ≥ 500 msek.
- Fingolimod Mylan ir kontrindicēta pacientiem ar:
 - zināmu imūndeficīta sindromu;
 - paaugstinātu oportūnistisko infekciju risku, tai skaitā imūnkompromitētajiem pacientiem (tai skaitā tiem, kuri šobrīd saņem imūnsupresīvu terapiju vai tiem pacientiem, kuri bijuši imūnkompromitēti iepriekšēju terapiju laikā);
 - smagām aktīvām infekcijām, aktīvām hroniskām infekcijām (hepatītu, tuberkulozi);
 - zināmiem aktīviem ļaundabīgiem audzējiem;
 - smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas);
 - pēdējo 6 mēnešu laikā bijušu miokarda infarktu (MI), nestabilu stenokardiju, insultu/pārejošu išēmisku lēkmi (TIA), dekompensētu sirds mazspēju (ar nepieciešamību pacientu hospitalizēt) vai Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA) III/IV funkcionālās klases sirds mazspēju;
 - smagām sirds aritmijām, kur nepieciešama antiaritmijas terapija ar Ia vai III klases antiaritmiskām zālēm;
 - Mobitz II tipa otrās vai lielākas pakāpes AV blokādi, vai sinusa mezgla vājuma sindromu, ja netiek lietots kardiostimulators;
 - pacienti ar sākotnējo QT intervālu ≥ 500 msek;
 - grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā, nelietojot efektīvu kontracepcijas metodi;
 - gaaugstinātu jutību uz aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām.
- Fingolimod Mylan nav ieteicama pacientiem ar:
 - sinuatriālo sirds blokādi;
 - QTc intervāla pagarināšanos >470 msek (pieaugušām sievietēm), QTc >460 msek (sieviešu dzimuma pediatriem pacientēm) vai >450 msek (pieaugušiem vīriešiem un vīriešu dzimuma pediatriem pacientiem);
 - sirds apstāšanos anamnēzē;
 - nozīmīgu miega apnoju;
 - simptomātisku bradikardiju anamnēzē;
 - atkārtotus sinkopi anamnēzē;
 - nekontrolētu hipertensiju.

Ja šādiem pacientiem tiek apsvērta ārstēšana ar Fingolimod Mylan, sagaidāmajam ieguvumam jāpārsniedz iespējamais risks, un ir nepieciešama kardiologa konsultācija, lai noteiktu vispiemērotāko uzraudzību; ir ieteicama uzraudzības pagarināšana vismaz uz vienu nakti.

- Fingolimod Mylan nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas samazina sirdsdarbības ātrumu. Ja šādiem pacientiem tiek apsvērta ārstēšana ar Fingolimod Mylan, sagaidāmajam ieguvumam jāpārsniedz iespējamais risks, un ir nepieciešama kardiologa konsultācija par pāreju uz sirdsdarbības ātrumu nesamazinošām zālēm vai, ja tas nav iespējams, lai noteiktu vispiemērotāko kontroli. Ir ieteicama kontroles pagarināšana vismaz uz vienu nakti.
- Fingolimod Mylan samazina limfocītu skaitu perifērajā asinsritē. Pirms ārstēšanas ar Fingolimod Mylan uzsākšanas (6 mēnešu laikā vai pēc iepriekšējās ārstēšanas pārtraukšanas) un ārstēšanas laikā visiem pacientiem jākontrolē leukocītu skaits perifērajā asinsritē (CBC) (6 mēnešu laikā vai pēc iepriekšējās terapijas lietošanas pārtraukšanas). Ārstēšana jāpārtrauc, ja limfocītu skaits ir apstiprināts $< 0,2 \times 10^9/L$. Atsākot ārstēšanu ar Fingolimod Mylan, jālieto apstiprinātā 0,5 mg deva vienu reizi dienā (vai 0,25 mg vienu reizi dienā pediatriem pacientiem, 10 gadus veciem un vecākiem ar ķermeņa masu ≤ 40 kg). Citi devas lietošanas režīmi nav apstiprināti.

- Fingolimod Mylan piemīt imūnsupresīva iedarbība, kas paaugstina pacientu infekciju risku, tai skaitā, oportūnistisku infekciju risku, kas var būt letālas, un paaugstina limfomu (tai skaitā *mycosis fungoides*) un citu ļaundabīgu audzēju attīstības risku, jo sevišķi uz ādas. Pārraudzībai jāietver gan ādas ļaundabīgu veidojumu, gan *mycosis fungoides* kontrole. Ārstiem rūpīgi jānovēro pacienti, jo sevišķi tie, kuriem ir blakusslimības vai zināmi faktori, piemēram, iepriekš lietota imūnsupresijas terapija. Ja pastāv aizdomas par šādu risku, ārstam jāizvērtē terapijas pārtraukšanas iespēja, balstoties uz katru individuālo gadījumu.
 - Ārstēšanas uzsākšana jāatliek pacientiem ar smagu aktīvu infekciju, līdz infekcijas izzušanai. Ja pacientam rodas nopietna infekcija, jāapsver Fingolimod Mylan lietošanas pārtraukšana. Pretaudzēju, imūnmodulējošos vai imūno sistēmu nomācošos līdzekļus nedrīkst lietot kopā ar fingolimodu, jo pastāv aditīvas iedarbības uz imūno sistēmu risks. Šī paša iemesla dēļ lēmums par ilgstošu vienlaikus ārstēšanu ar kortikosteroīdiem jāpieņem tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas.
 - Ieteicama aktīva uzraudzība, vai neveidojas bazālo šūnu karcinoma un citi ādas ļaundabīgi veidojumi, tai skaitā, ļaundabīga melanoma, plakanšūnu karcinoma, Kapoši sarkoma un Merķeļa šūnu karcinoma, pirms ārstēšanas uzsākšanas pārbaudot ādu un attiecīgi pēc tam šādu pārbaudi atkārtot katrus 6 - 12 mēnešus, ņemot vērā klīnisko vērtējumu. Ja tiek novēroti aizdomīgi ādas bojājumi, pacients jānosūta pie dermatologa. Pacienti jābrīdina par atrašanās saules staru ietekmē bez aizsardzības kaitīgumu. Šie pacienti nedrīkst saņemt kombinētu fototerapiju ar UV-B-starojumu vai PUVA-fotokīmijterapiju.
- Specifiski ieteikumi saistībā ar vakcināciju pacientiem, kuriem uzsākta ārstēšana ar fingolimodu.
 - Pārbaudīt *varicella zoster* vīrusa (VZV) antivielu stāvokli pacientiem, kuriem nav veselības aprūpes profesionāļa apstiprinātas vējbaku diagnozes anamnēzē vai pilna vakcinācijas kursa pret vējbakām. Negatīvas atbildes gadījumā ir ieteicams veikt pilnu vakcināciju pret vējbakām, un ārstēšanas uzsākšana jāatliek par vienu mēnesi, lai būtu pilna vakcinācijas iedarbība.
- Pacientiem jādod norādījumi nekavējoties informēt ārstu, kas izrakstījis zāles, ja ārstēšanas laikā un divu mēnešu laikā pēc terapijas ar Fingolimod Mylan beigām viņam attīstās infekcijas simptomi.
 - Nekavējoties diagnostiski izmeklēt pacientus ar pazīmēm un simptomiem, kas liecina par encefalītu, meningītu vai meningoencefalītu; un pozitīvas atbildes gadījumā, uzsākt atbilstošu ārstēšanu.
 - Ārstēšanās ar Fingolimod Mylan laikā ziņots par nopietniem, dzīvībai bīstamiem un dažreiz letāliem encefalīta, meningīta vai meningoencefalīta gadījumiem, ko izraisījis *herpes simplex* vīruss (HSV) un VZV.
 - Aptuveni 2-3 gadus pēc ārstēšanas ir saņemti ziņojumi par kriptokoku izraisītu meningītu (atsevišķos gadījumos – letālu), lai gan nav zināma precīza saistība ar ārstēšanas ilgumu.
 - PML gadījumi bijuši pēc aptuveni 2-3 gadus lietotas monoterapijas, lai gan nav zināma precīza saistība ar ārstēšanas ilgumu. Ārstiem jābūt piesardzīgiem, izvērtējot MRI atradnēs klīniskos simptomus, kas liecina par PML. Ja rodas aizdomas par PML, ārstēšana ar Fingolimod Mylan jāpārtrauc līdz brīdim, kamēr tiek izslēgta PML.
 - Pēcreģistrācijas periodā ziņots par cilvēka papilomas vīrusa (HPV) infekciju, tai skaitā papilomu, displāziju, kārpām un ar HPV saistītu vēzi. Pacientiem ieteicams vēža skrīnings, ieskaitot Pap (*Papanicolaou*) testu, un vakcinācija pret ar HPV saistītu vēzi saskaņā ar standarta aprūpi.
- Jāapsver pilna oftalmoloģiska izmeklēšana:
 - 3-4 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas ar Fingolimod Mylan, lai pēc iespējas ātrāk diagnosticētu ar zāļu lietošanu saistītās makulas tūskas radītos redzes traucējumus;

- ārstēšanas laikā ar Fingolimod Mylan pacientiem ar cukura diabētu vai ar uveītu anamnēzē.
- Fingolimod Mylan piemīt teratogenitāte. Tā ir kontrindicēta sievietēm reproduktīvā vecumā (tai skaitā sievietēm pusaudžu vecumā), nelietojot efektīvu kontracepcijas metodi un grūtniecēm.
- Pirms ārstēšanas uzsākšanas jābūt apstiprinātam negatīvam grūtniecības testa rezultātam un tas jāatkārto pēc piemērotiem intervāliem.
 - Sievietes reproduktīvā vecumā, tai skaitā sievietes pusaudžu vecumā, viņu vecāki (vai likumīgie pārstāvji), aprūpētāji, pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri pēc tam, jākonsultē par Fingolimod Mylan radītiem nopietniem riskiem auglim, un jāizsniedz pacienta ar grūtniecību saistītā atgādinājuma kartīte.
 - Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un divus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.
 - Ārstēšanās laikā pacientei nedrīkst iestāties grūtniecība. Ja sievietei iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā, Fingolimod Mylan lietošana jāpārtrauc. Pārtraucot Fingolimod Mylan terapiju grūtniecības dēļ vai pirms grūtniecības plānošanas, jāapsver iespējama slimības aktivitātes atgriešanās. Jāinformē, ka pastāv ar Fingolimod Mylan terapiju saistītas kaitīgas iedarbības risks auglim un ka ir jāveic ultrasonogrāfijas izmeklējumi.
 - Fingolimod Mylan lietošana jāpārtrauc 2 mēnešus pirms grūtniecības plānošanas.
- Ir ziņots par dažiem akūtas aknu mazspējas gadījumiem, kuriem nepieciešama aknu transplantācija, un klīniski nozīmīgiem aknu bojājumiem. Tādēļ rūpīgi jāuzrauga aknu darbība.
- Pirms terapijas uzsākšanas ir jābūt pieejamam neseno noteiktam (t.i., pēdējo 6 mēnešu laikā) transamināžu un bilirubīna līmenim.
 - Ārstēšanas laikā, ja nav klīnisku simptomu, aknu transamināžu un seruma bilirubīna līmenis jākontrolē 1., 3., 6., 9. un 12. mēnesī terapijas laikā un periodiski pēc tam līdz 2 mēnešiem pēc Fingolimod Mylan lietošanas pārtraukšanas.
 - Ārstēšanas laikā, ja nav klīnisku simptomu, aknu transamināžu līmenim vairāk nekā 3, bet mazāk nekā 5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu (NAR) bez bilirubīna līmeņa paaugstināšanās serumā, jāveic biežāka kontrole, ieskaitot seruma bilirubīna un sārmainās fosfatāzes (ALP) mērījumus noteikšanu, lai konstatētu turpmāku pieaugumu, un lai noteiktu, vai pastāv alternatīva aknu disfunkcijas etioloģija. Ja aknu transamināžu līmenis vismaz 5 reizes pārsniedz NAR vai vismaz 3 reizes pārsniedz NAR, kas saistīts ar jebkādu bilirubīna līmeņa paaugstināšanos serumā, Fingolimod Mylan lietošana jāpārtrauc. Jāturpina aknu darbības uzraudzība. Ja līmenis serumā normalizējas (tostarp, ja tiek atklāts alternatīvs aknu disfunkcijas cēlonis), Fingolimod Mylan lietošanu var atsākt, pamatojoties uz rūpīgu pacienta ieguvuma un riska novērtējumu.
- Jālieto apstiprinātā deva 0,5 mg vienu reizi dienā (vai 0,25 mg vienu reizi dienā pediatriem pacientiem, 10 gadus veciem un vecākiem ar ķermeņa masu ≤ 40 kg). Citi devas lietošanas režīmi nav apstiprināti.
- Pēcreģistrācijas periodā atsevišķiem pacientiem, kuri pārtraukuši Fingolimod Mylan lietošanu, retos gadījumos ir novēroti smagi slimības paasinājuma gadījumi. Jāņem vērā ārkārtēji augstas slimības aktivitātes iespējamība.
- Ir saņemti ziņojumi par krampjiem, tai skaitā *status epilepticus*. Ārstiem aktīvi jānovēro, vai nerodas krampji, jo sevišķi tiem pacientiem, kuriem ir blakusslimības vai pacientiem ar anamnēzē iepriekš esošu epilepsiju vai epilepsiju ģimenes anamnēzē.
- Ārstam ik gadu jāpārvērtē ārstēšanas ar Fingolimod Mylan sniegtais ieguvums attiecībā pret risku katram pacientam, īpaši pediatriem pacientiem.
- Ārstam jānodrošina pacients/vecāki/aprūpētājs ar pacienta/vecāku/aprūpētāja vadlīnijām un pacienta ar grūtniecību saistīto atgādinājuma kartīti.

Drošuma profils pediatriem pacientiem ir līdzīgs pieaugušu pacientu drošuma profilam, tādējādi, brīdinājumi un piesardzība pieaugušiem pacientiem attiecas arī uz pediatriem pacientiem.

Īpaši ar pediatriem pacientiem, ārstiem arī:

- jāizvērtē Tannera stadija un jāizmēra garums un ķermeņa masa kā daļu no standarta aprūpes;
- jāveic kardiovaskulārā uzraudzība;
- iespējamās bradiartitmijas dēļ jāievēro piesardzība, lietojot pirmo devu/ pacientiem mainot devu no 0,25 uz 0,5 mg dienā;
- jāuzrauga pacients, vai nerodas depresijas un trauksmes pazīmes un simptomi;
- jāuzsver zāļu atbilstība un nepareiza lietošana pacientiem, jo īpaši ārstēšanas pārtraukšana un atkārtota kardiovaskulārās uzraudzības nepieciešamība;
- jāuzsver Fingolimod Mylan imūnsupresīvā iedarbība;
- jāapsver pilnīga vakcinācijas shēma pirms Fingolimod Mylan lietošanas uzsākšanas;
- jānodrošina informācija par krampju uzraudzību.

Pacienta/vecāku/aprūpētāja vadlīnijas

Pacienta/vecāku/aprūpētāja vadlīnijām jāsaturs šāda galvenā informācija:

- kas ir Fingolimod Mylan un kā tā darbojas;
- kas ir multiplā skleroze;
- pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem rūpīgi jāizlasa lietošanas instrukcija un tā jā saglabā gadījumā, ja ārstēšanas laikā to vajadzēs pārlasīt;
- nevēlamo blakusparādību ziņošanas nozīmīgums;
- pacientam jābūt EKG sākuma stāvoklī un asinsspiediena mērījumiem pirms pirmās Fingolimod Mylan devas;
- nepieciešams kontrolēt sirdsdarbības ātrumu 6 stundas vai ilgāk pēc pirmās Fingolimod Mylan devas, tai skaitā ar sirdsdarbības ātruma un asinsspiediena mērījumiem ik pēc stundas. Pacientus var kontrolēt, nepārtraukti reģistrējot EKG pirmo 6 stundu laikā. Jāreģistrē EKG arī 6. stundā, un dažos gadījumos kontroli var pagarināt līdz palikšanai uz nakti medicīniskajā iestādē;
- pacientiem jāsaņem ar ārstu gadījumā, ja ārstēšana tika pārtraukta, jo varētu būt nepieciešama tāda pati kontrole kā pēc 1. devas lietošanas, atkarībā no pārtraukuma ilguma un laika, kopš ārstēšanas uzsākšanas ar Fingolimod Mylan;
- pacientiem nekavējoties jāziņo par simptomiem, kuri norāda uz samazinātu sirdsdarbības ātrumu (piemēram, reibonis, vertigo, slikta dūša vai sirdsklauves) pēc pirmās Fingolimod Mylan devas lietošanas;
- fīngolimod Mylan nav ieteicama pacientiem ar sirds slimībām vai tiem, kuri lieto zāles, kuras arī samazina sirdsdarbības ātrumu, un viņiem jāinformē jebkurš apmeklētais ārsts, ka viņi tiek ārstēti ar Fingolimod Mylan;
- infekcijas pazīmes un simptomi, par kuriem nepieciešams nekavējoties ziņot savam ārstam ārstēšanas ar Fingolimod Mylan laikā un divu mēnešu laikā pēc ārstēšanas beigām, ieskaitot sekojošo:
 - galvassāpes, ko pavada stīvs kakls, jutība pret gaismu, drudzis, gripai līdzīgi simptomi, slikta dūša, izsitumi, jostas roze un/vai apjukums vai krampji (var būt meningīta un/vai encefalīta simptomi, ko izraisa sēnīšu vai vīrusu infekcija);
 - tādi simptomi kā vājums, redzes izmaiņas vai jauni/pastiprināti MS simptomi (var būt progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas [PML] simptomi).
- nepieciešamību veikt vēža skrīningu, ieskaitot Pap testu, un vakcināciju pret ar HPV saistītu vēzi saskaņā ar standarta aprūpi, izvērtēs ārsts;
- nekavējoties jāziņo savam ārstam par jebkādiem redzes traucējumiem ārstēšanas ar Fingolimod Mylan laikā un divu mēnešu laikā pēc ārstēšanas beigām;
- Fingolimod Mylan ir teratogēna. Sievietes reproduktīvā vecumā, tai skaitā sievietes pusaudžu vecumā:
 - pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri pēc tam ārstam jāinformē par Fingolimod Mylan radītiem nopietniem riskiem auglim un kontrindikāciju grūtniecēm un sievietēm

- reproduktīvā vecumā, nelietojot efektīvu kontracepcijas metodi, un jāizsniedz pacienta grūtniecības atgādinājuma kartīte;
- jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanas ar Fingolimod Mylan uzsākšanas;
- jāizmanto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas ar Fingolimod Mylan laikā un vismaz divu mēnešu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas;
- nekavējoties jāinformē ārsts, ja konstatēta grūtniecība (plānota vai neplānota) ārstēšanas ar Fingolimod Mylan laikā un vismaz divus mēnešu laikā pēc ārstēšanas ar Fingolimod Mylan pārtraukšanas;
- aknu funkciju pārbaude jāveic pirms ārstēšanas ar Fingolimod Mylan uzsākšanas un ārstēšanas ar Fingolimod Mylan laikā 1., 3., 6., 9. un 12. mēnesī un periodiski pēc tam līdz 2 mēnešus pēc Fingolimod Mylan lietošanas pārtraukšanas kontrolēt aknu funkciju. Pacienti jāinformē ārsts, ja viņi pamana ādas vai acu baltumu dzeltēšanu, neparasti tumšu urīnu, sāpes vēdera labajā pusē, nogurumu, mazāku izsalkuma sajūtu nekā parasti vai neizskaidrojamu sliktu dūšu un vemšanu, jo tās var būt aknu bojājuma pazīmes;
- ir saņemti ziņojumi par ādas vēzi pacientiem ar multiplo sklerozi, kuri ārstēti ar Fingolimod Mylan. Pacientam nekavējoties jāinformē savs ārsts, ja pamana jebkādas ādas mezglus (piemēram, spīdīgus, pērļveidīgus mezgliņus), ādas veidojumus vai vaļējus jēļumus, kas nesadzīst vairākas nedēļas. Ādas vēža simptomi var ietvert patoloģisku ādas audu augšanu vai izmaiņas tajos (piemēram, neparastas dzimumzīmes), kurām ar laiku mainās krāsa, forma vai izmērs;
- var rasties krampju lēkme. Jāinformē ārsts, ja anamnēzē vai ģimenes anamnēzē bijusi epilepsija;
- pārtraucot Fingolimod Mylan terapiju, var atgriezties slimības aktivitāte. Ārsts izlems par to, vai un kā pacientu uzraudzīt pēc Fingolimod Mylan lietošanas pārtraukšanas.

Īpaši pediatriem pacientiem:

Jāapsver sekojošais:

- arstiem ir ieteicams izvērtēt Tannera stadiju un izmērīt garumu un ķermeņa masu kā daļu no standarta aprūpes;
- lietojot Fingolimod Mylan pirmo devu, jāievēro piesardzība, kā arī pacientiem mainot dienas devu no 0,25 mg uz 0,5 mg dienā;
- ir zināms par depresijas un nemiera rašanos pacientiem, ar palielinātu tendenci multiplās sklerozes pacientu populācijā un ir ziņots arī pediatriem pacientiem, kuri ārstēti ar Fingolimod Mylan;
- kardiovaskulāra uzraudzība;
- pacienti jāpārliedzina atbilstoši zāļu lietošanai un jāizvairās no nepareizas lietošanas, jo īpaši attiecībā uz ārstēšanas pārtraukšanu un atkārtotas kardiovaskulārās kontroles nepieciešamību;
- infekcijas pazīmes un simptomi;
- norādījumi par krampju uzraudzību.

Pacienta ar grūtniecību saistītā atgādinājuma kartīte

Īpašā pacienta ar grūtniecību saistītā atgādinājuma kartīte ietver šādus galvenos ziņojumus:

- Fingolimod Mylan lietošana ir kontrindicēta grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, nelietojot efektīvu kontracepcijas metodi.
- pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri pēc tam ārsti konsultēs par Fingolimod Mylan teratogēnu risku un nepieciešamajiem pasākumiem, lai mazinātu šo risku.
- pacientiem jālieto efektīva kontracepcijas metode Fingolimod Mylan lietošanas laikā.
- pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests un ārstam jāpārbauda, lai testa rezultāts ir negatīvs. Tas jāatkārto ar atbilstošiem intervāliem.
- ārsts informēs pacientus par nepieciešamību lietot efektīvu kontracepciju ārstēšanas laikā un 2 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.
- ārsti sniegs konsultācijas grūtniecības gadījumā un veiks jebkuras grūtniecības iznākuma novērtēšanu.
- ārstēšanas laikā sievietēm nedrīkst iestāties grūtniecība. Ja sievietei iestājas grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību, Fingolimod Mylan lietošana jāpārtrauc.

- pacientiem nekavējoties jāinformē ārsts, ja pēc Fingolimod Mylan terapijas pārtraukšanas pasliktinās multiplās sklerozes simptomi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fingolimod Mylan 0,5 mg cietās kapsulas
fingolimodum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 0,5 mg fingolimoda (hidrohlorīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

28 cietās kapsulas

30 cietās kapsulas

84 cietās kapsulas

98 cietās kapsulas

Kalendārie iepakojumi: 28 cietās kapsulas

Kalendārie iepakojumi: 84 cietās kapsulas

Dozējamu vienību blistera iepakojums: 7 x 1 cietā kapsula

Dozējamu vienību blistera iepakojums: 28 x 1 cietā kapsula

Dozējamu vienību blistera iepakojums: 90 x 1 cietā kapsula

Dozējamu vienību blistera iepakojums: 98 x 1 cietā kapsula

Pudeles iepakojums: 90 cietās kapsulas

Pudeles iepakojums: 100 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Katru kapsulu norīt veselu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS UN ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Fingolimod Mylan 0,5 mg cietās kapsulas
fingolimodum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 0,5 mg fingolimoda (hidrohlorīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

Vairāku kastīšu iepakojums: 84 (3 iepakojumi pa 28) cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Katru kapsulu norīt veselu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS UN ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1573/009
EU/1/21/1573/022

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fingolimod Mylan 0,5 mg cietās kapsulas
fingolimodum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 0,5 mg fingolimoda (hidrohlorīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 cietās kapsulas. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļas nevar pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Katru kapsulu norīt veselu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS UN ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1573/009
EU/1/21/1573/022

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fingolimod Mylan 0,5 mg cietās kapsulas
fingolimodum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

[kalendāra iepakojumi]

P.→O.→T.→C.→Pk.→S.→Sv.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Dozējamo vienību blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fingolimod Mylan 0,5 mg cietās kapsulas
fingolimodum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PUDELE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fingolimod Mylan 0,5 mg cietās kapsulas
fingolimodum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 0,5 mg fingolimoda (hidrohlorīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

90 cietās kapsulas

100 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Katru kapsulu norīt veselu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS UN ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1573/012
EU/1/21/1573/013

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Fingolimod Mylan 0,5 mg cietās kapsulas *fingolimodum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Fingolimod Mylan un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Fingolimod Mylan lietošanas
3. Kā lietot Fingolimod Mylan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Fingolimod Mylan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Fingolimod Mylan un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Fingolimod Mylan

Fingolimod Mylan satur aktīvo vielu fingolimodu.

Kādam nolūkam Fingolimod Mylan lieto

Fingolimod Mylan lieto recidivējošas - remitējošas multiplās sklerozes (MS) ārstēšanai pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem (10 gadus veciem un vecākiem), jeb konkrētāk:

- pacientiem, kuriem ārstēšana ar MS terapiju nebija efektīva vai
- pacientiem ar ātri progresējošu smagu MS.

Fingolimod Mylan nevar izārstēt MS, taču palīdz samazināt recidīvu skaitu un palēnina MS izraisīto fizisko ierobežojumu progresēšanu.

Kas ir multiplā skleroze

MS ir ilgstoši noritoša slimība, kas skar centrālo nervu sistēmu (CNS), ko veido galvas un muguras smadzenes. MS gadījumā iekaisums iznīcina nervu aizsargapvalku (ko sauc par mielīnu) CNS, tādēļ nervi vairs nespēj pareizi darboties. Šo parādību sauc par demielināciju.

Recidivējošai-remitējošai MS raksturīgas atkārtotas nervu sistēmas simptomu lēkmes (recidīvi), kas ir CNS iekaisuma izpausmes. Dažādiem pacientiem simptomi atšķiras, taču parasti tie ir apgrūtināta pārvietošanās, nejutīgums, redzes traucējumi vai līdzsvara traucējumi. Recidīva simptomi pēc tā beigšanās var izzust pilnīgi, taču ir izpausmes, kas var saglabāties.

Kā Fingolimod Mylan darbojas

Fingolimod Mylan palīdz novērst imūnās sistēmas uzbrukumu CNS, samazinot dažu veidu leikocītu (limfocītu) spēju brīvi pārvietoties organismā un neļaujot tiem nonākt galvas un muguras smadzenēs. Tas ierobežo MS izraisīto nervu bojājumu. Fingolimod Mylan arī pavājina dažas Jūsu organisma imūnās reakcijas.

2. Kas Jums jāzina pirms Fingolimod Mylan lietošanas

Nelietojiet Fingolimod Mylan šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret fingolimodu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **samazināta imūnā atbildes reakcija** (imūndeficīta sindroma, slimības vai imūno sistēmu nomācošu zāļu lietošanas dēļ);
- ja Jums ir **smaga aktīva infekcija vai aktīva hroniska infekcija**, piemēram, hepatīts vai tuberkuloze;
- ja Jums ir **aktīvs vēzis**;
- ja Jums ir **smagi aknu darbības traucējumi**;
- ja **pēdējo 6 mēnešu laikā Jums ir bijis miokarda infarkts, stenokardija, insults vai pazīmes, kas liecina par insultu vai noteikta veida sirds mazspēja**;
- ja Jums ir noteikta veida **neregulāra vai patoloģiska sirdsdarbība** (aritmija), tai skaitā pacientiem, kuriem elektrokardiogrammā (EKG) pirms Fingolimod Mylan lietošanas uzsākšanas ir pagarināts QT intervāls;
- ja lietojat vai nesen esat lietojis **zāles neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai**, piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu, amiodaronu vai sotalolu;
- ja Jūs esat **grūtniece vai sieviete reproduktīvā vecumā un neizmantojat efektīvu kontracepcijas metodi**.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai Jūs neesat pārliecināts, **konsultējieties ar ārstu pirms Fingolimod Mylan lietošanas**.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Fingolimod Mylan lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir **smagi elpošanas traucējumi gulēšanas laikā (smaga miega apnoja)**;
- ja Jums ir **teikts, ka Jums ir izmaiņas elektrokardiogrammā**;
- ja Jums ir **lēnas sirdsdarbības simptomi (piemēram, reibonis, slikta dūša vai sirdsklauves)**;
- ja Jūs lietojat vai nesen esat lietojis **sirdsdarbības ātrumu samazinošas zāles** (piemēram, bēta blokātorus, verapamilu, diltiazemu vai ivabradīnu, digoksīnu, antiholīnesterāzes līdzekļus vai pilokarpīnu);
- ja Jums iepriekš ir bijis **pēkšņs samaņas zudums vai ģībonis (sinkope)**;
- ja Jūs plānojat vakcinēties;
- ja Jums nekad nav bijušas vējbakas;
- ja Jums ir vai iepriekš ir bijuši **redzes traucējumi** vai citas tūskas izpausmes centrālajā redzes zonā (makula) acs dibenā (šo stāvokli sauc par makulas tūsku, skatīt zemāk), acs iekaisums vai infekcija (uveīts), **vai arī Jums ir cukura diabēts** (kas var izraisīt acu bojājumus);
- ja Jums ir **aknu darbības traucējumi**;
- ja Jums ir **paaugstināts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt ar zālēm**;
- ja Jums ir **smagi plaušu darbības traucējumi** vai smēķēšanas izraisīts klepus.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai Jūs neesat pārliecināts, **pirms Fingolimod Mylan lietošanas konsultējieties ar ārstu**.

Lēna sirdsdarbība (bradikardija) un neregulāra sirdsdarbība

Terapijas sākumā vai pēc pirmās 0,5 mg devas lietošanas, mainot Jūsu devu no 0,25 mg dienas devas, Fingolimod Mylan izraisa sirdsdarbības palēnināšanos. Tādēļ Jums var rasties reibonis vai nogurums, varat sajūt savu sirdsdarbību un var pazemināties asinsspiediens. **Ja šāda iedarbība ir smaga, pastāstiet par to ārstam, jo Jums nekavējoties var būt nepieciešama ārstēšana.** Fingolimod Mylan var izraisīt arī neregulāru sirdsdarbību, īpaši pēc pirmās devas lietošanas. Neregulāra sirdsdarbība parasti izzūd ātrāk nekā vienas dienas laikā. Palēnināta sirdsdarbība parasti normalizējas viena mēneša laikā. Šajā periodā parasti nav sagaidāma klīniski nozīmīga ietekme uz sirdsdarbību.

Pēc Fingolimod Mylan pirmās devas lietošanas vai pēc pirmās 0,5 mg devas lietošanas, mainot Jūsu devu no 0,25 mg dienas devas, ārsts lūgs Jūs uzturēties ārsta praksē vai klīnikā vismaz 6 stundas, mērot pulsu un asinsspiedienu ik pēc stundas, lai blakusparādību gadījumā, kas attīstās uzsākot

ārstēšanu, Jums varētu sniegt atbilstošu palīdzību. Jums reģistrēs elektrokardiogrammu pirms pirmās Fingolimod Mylan devas lietošanas un pēc 6 stundu kontroles perioda. Šajā laika posmā ārsts var nepārtraukti kontrolēt Jūsu kardiogrammu. Ja pēc 6 stundu kontroles perioda, Jums ir ļoti mazs sirdsdarbības ātrums vai tas samazinās, Jūsu kardiogrammā ir redzami sirdsdarbības traucējumi, Jūs var būt nepieciešams novērot ilgāku laika periodu (vēl vismaz 2 stundas un, iespējams, nakts laikā), līdz iepriekš minētie simptomi izzudīs. Tas pats var būt piemērojams, ja Jūs atsāksiet Fingolimod Mylan lietošanu pēc terapijas pārtraukuma, atkarībā gan no pārtraukuma ilguma, gan no tā, cik ilgi Jūs bijāt lietojis Fingolimod Mylan pirms pārtraukuma.

Ja Jums ir, vai Jums pastāv neregulāras vai patoloģiskas sirdsdarbības risks, ja Jūsu kardiogrammā ir sirdsdarbības traucējumi, Jums ir sirds slimība vai sirds mazspēja, Fingolimod Mylan var nebūt Jums piemērots.

Ja Jums iepriekš ir bijis pēkšņs samaņas zudums vai samazināts sirdsdarbības ātrums, Fingolimod Mylan lietošana var nebūt Jums piemērota. Kardiologs (sirds ārsts) izvērtēs Jūsu stāvokli, lai sniegtu Jums padomu, kā Jums nepieciešams uzsākt ārstēšanu ar Fingolimod Mylan, ieskaitot kontroli vienas nakts laikā.

Ja Jūs lietojat zāles, kas var samazināt Jūsu sirdsdarbības ātrumu, Fingolimod Mylan var nebūt Jums piemērots. Jums būs nepieciešama kardiologa konsultācija, kurš pārbaudīs, vai Jūs varat pāriet uz citām zālēm, kas nesamazina sirdsdarbības ātrumu, lai ārstēšana ar Fingolimod Mylan būtu iespējama. Ja šāda pāreja nav iespējama, kardiologs sniegs Jums padomu, kā jāuzsāk ārstēšana ar Fingolimod Mylan, ieskaitot kontroli vienas nakts laikā.

Ja Jums nekad nav bijušas vējbakas

Ja Jums nekad nav bijušas vējbakas, ārsts pārbaudīs Jūsu imunitāti pret tās izraisīto vīrusu (*varicella zoster* vīruss). Ja Jūs neesat pasargāts no šī vīrusa, pirms Fingolimod Mylan lietošanas uzsākšanas Jums, iespējams, būs jāvakcinējas. Šādā gadījumā ārsts atliks Fingolimod Mylan lietošanas sākumu uz vienu mēnesi, lai veiktu pilnu vakcinācijas kursu.

Infekcijas

Fingolimod Mylan samazina leukocītu (sevišķi limfocītu) skaitu. Leikocīti apkaro infekciju. Fingolimod Mylan lietošanas laikā (un līdz 2 mēnešus pēc lietošanas pārtraukšanas) Jums vieglāk var rasties infekcija. Ja Jums jau ir jebkāda infekcija, tā var kļūt smagāka. Infekcijas var būt nopietnas un bīstamas dzīvībai. Ja domājat, ka Jums ir infekcija, ja Jums ir drudzis, ir sajūta, ka esat saslimis ar gripu, ir jostas roze vai ir galvassāpes kopā ar stīvu kaklu, paaugstinātu jutību pret gaismu, sliktu dūšu, izsitumiem un/vai apjukumu vai krampjiem (šīs var būt meningīta un/vai encefalīta pazīmes, ko izraisa sēnīšu vai herpes vīrusu infekcija), nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo tā var būt nopietna un dzīvībai bīstama.

Ja Jūs uzskatāt, ka Jūsu MS pasliktinās (piemēram, vājums vai redzes izmaiņas) vai arī Jūs pamanāt jebkādu jaunu simptomu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo tie var būt retu smadzeņu bojājumu simptomi, ko izraisa infekcija un ko sauc par progresējošu multifokālu leukoencefalopātiju (PML). PML ir nopietns stāvoklis, kas var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi. Ārsts apsvērs iespēju veikt MRI, lai novērtētu šo stāvokli, un izlems, vai Jums jāpārtrauc fingolimoda lietošana.

Pacienti, kuri ārstēti ar Fingolimod Mylan ir ziņots par cilvēka papilomas vīrusa (HPV) infekciju, tai skaitā, papilomu, displāziju, kārpām, un ar saistītu vēzi. Ārsts izlems, vai Jums pirms terapijas uzsākšanas nepieciešama vakcinācija pret HPV. Ja Jūs esat sieviete, ārsts ieteiks arī HPV skrīningu.

Makulas tūska

Ja Jums ir vai ir iepriekš bijuši redzes traucējumi vai citas acs dibenā esošās centrālās redzes zonas (makulas) pietūkuma izpausmes, acs iekaisums vai infekcija (uveīts) vai cukura diabēts, pirms Fingolimod Mylan lietošanas uzsākšanas ārsts var vēlēties, lai veicat acu izmeklēšanu.

Ārsts var arī vēlēties, lai Jums izmeklē acis 3 – 4 mēnešus pēc Fingolimod Mylan lietošanas uzsākšanas.

Makula ir neliela tīklenes zona acs aizmugurējā daļā, kas ļauj skaidri un asi saskatīt formas, krāsas un detaļas. Fingolimod Mylan var izraisīt makulas pietūkumu, un šo parādību sauc par makulas tūsku. Tūska parasti rodas Fingolimod Mylan lietošanas pirmajos 4 mēnešos.

Lielāka makulas tūskas rašanās iespēja ir tad, ja Jums ir cukura diabēts vai iepriekš ir bijis acs iekaisums, ko sauc par uveītu. Šajos gadījumos ārsts var vēlēties, lai Jums izmeklētu acis, lai diagnosticētu makulas tūsku.

Ja Jums ir bijusi makulas tūska, pirms atsākt ārstēšanu ar Fingolimod Mylan, pastāstiet par to ārstam.

Makulas tūskas izpausmes var būt līdzīgas dažiem no MS lēkmei raksturīgajiem redzes simptomiem (optiskam neirītam). Agrīni tās gaitā simptomu var arī nebūt. Noteikti pastāstiet ārstam par jebkādam redzes izmaiņām.

Ārsts var vēlēties, lai Jums izmeklētu acis, īpaši tad, ja:

- redzes centrs miglojas vai tajā rodas ēnas;
- redzes centrā Jums veidojas akls plankums;
- jums ir grūtības saskatīt krāsas vai sīkas detaļas.

Aknu darbības izmeklējumi

Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi, Jūs nedrīkstat lietot Fingolimod Mylan. Fingolimod Mylan var ietekmēt aknu darbību. Iespējams, Jūs nemanīsiet nekādus simptomus, tomēr, ja Jūsu āda vai acu baltumi kļūst dzeltenīgi, urīns kļūst neierasti tumšs (brūnā krāsā), sāpes vēdera labajā pusē, nogurums, mazāka izsalkuma sajūta nekā parasti vai Jums ir neizskaidrojama slikta dūša un vemšana, **nekavējoties pastāstiet par to ārstam.**

Ja pēc Fingolimod Mylan lietošanas uzsākšanas Jums rodas kāds no šiem simptomiem, **nekavējoties pastāstiet par tiem ārstam.**

Pirms ārstēšanas, tās laikā un pēc ārstēšanas ārsts regulāri nozīmēs asins analīzes, lai kontrolētu aknu darbību. Ja analīžu rezultāti liecinās par aknu darbības traucējumiem, Jums var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar Fingolimod Mylan.

Paaugstināts asinsspiediens

Tā kā Fingolimod Mylan nedaudz paaugstina asinsspiedienu, ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asinsspiedienu.

Plaušu darbības traucējumi

Fingolimod Mylan nedaudz ietekmē plaušu darbību. Pacienti ar smagiem plaušu darbības traucējumiem vai smēķēšanas izraisītu klepu var būt paaugstināts nevēlamo blakusparādību rašanās risks.

Asins šūnu skaits

Vēlamā Fingolimod Mylan terapijas iedarbība ir leukocītu skaita samazināšanās asinīs. Parasti 2 mēnešu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas leukocītu skaits normalizējas. Ja Jums jāveic jebkādas asins analīzes, pastāstiet ārstam, ka lietojat Fingolimod Mylan. Citādi ārsts var arī nesaprast analīžu rezultātus, bet dažu veidu asins analīzēm ārstam var būt nepieciešams paņemt lielāku asins paraugu nekā parasti.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar Fingolimod Mylan, ārsts pārbaudīs, vai Jūsu asinīs ir pietiekams leukocītu skaits, un var vēlēties regulāri atkārtot pārbaudes. Ja Jums būs nepietiekams leukocītu skaits, Jums var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu.

Atgriezeniskais mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES)

Ziņots par retiem tā saucamā atgriezeniskā mugurējās encefalopātijas sindroma (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) gadījumiem MS pacientiem, kuri ārstēti ar fingolimodu. Var rasties šādi simptomi: pēkšņas stipras galvassāpes, apjukums, krampji un redzes traucējumi. Pastāstiet ārstam,

ja ārstēšanas laikā Jums rodas jebkādi no šiem simptomiem, jo tas var būt nopietni.

Vēzis

MS pacientiem, kuri ārstēti ar Fingolimod Mylan, ir ziņots par ādas vēzi. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja pamanāt jebkādas ādas mezgliņus (piemēram, spīdīgus, perlamutra mezgliņus), plankumus vai vaļējas brūces, kas nesadzīst nedēļām ilgi. Ādas vēža simptomi ietver izmainītu ādas audu augšanu vai ādas izmaiņas (piemēram, neparastas dzimumzīmes) ar krāsas, formas vai izmēra izmaiņām laika gaitā. Pirms Fingolimod Mylan lietošanas uzsākšanas nepieciešams pārbaudīt ādu, vai Jums ir ādas mezgliņi. Ārstēšanas ar Fingolimod laikā, ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu ādu. Ja Jums rodas ādas bojājumi, ārsts var Jūs nosūtīt pie dermatologa, kurš pēc konsultācijas var pieņemt lēmumu, vai Jums ir nepieciešama regulāra apskate.

MS pacientiem, kuri ārstēti ar fingolimodu, ziņots par limfātiskās sistēmas vēža veidu (limfomu).

Saules iedarbība un aizsardzība pret sauli

Fingolimods novājina Jūsu imūno sistēmu. Tas paaugstina vēža, galvenokārt ādas vēža, attīstības risku. Jums jāierobežo saules un UV starojuma iedarbība:

- valkājot piemērotu nosedzošu apģērbu.
- regulāri lietojot saules aizsargkrēmu ar augstas pakāpes UV filtru.

Netipiski smadzeņu bojājumi, kas saistīti ar MS recidīvu

Retos gadījumos ziņots par netipiski lieliem smadzeņu bojājumiem, kas saistīti ar MS recidīvu, pacientiem, kurus ārstēja ar fingolimodu. Smaga recidīva gadījumā ārsts apsvērs MRI nozīmēšanu, lai novērtētu šo stāvokli un izņemtu, vai Jums jāpārtrauc Fingolimod Mylan lietošana.

Pāreja no citām zālēm uz Fingolimod Mylan

Jūsu ārsts var nekavējoties mainīt terapiju no ārstēšanas ar bēta-interferonu, glatiramera acetātu vai dimetilfumarātu uz ārstēšanu ar Fingolimod Mylan, ja Jums nav iepriekšējās terapijas izraisītu izmaiņu pazīmju. Ārsts var lūgt Jums veikt asins analīzes, lai izslēgtu šādas izmaiņas. Pēc ārstēšanas ar natalizumabu pārtraukšanas Jums var būt jānogaida 2-3 mēnešus, pirms uzsākt ārstēšanu ar Fingolimod Mylan. Lai mainītu ārstēšanu no teriflunomida, ārsts var Jums ieteikt nogaidīt noteiktu laiku vai nozīmēt paaugstinātas zāļu izvadīšanas procedūru. Ja Jūs lietojat alemtuzumabu, ir nepieciešams rūpīgs izvērtējums un pārrunas ar ārstu, lai izņemtu, vai Fingolimod Mylan ir piemērots Jums.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Fingolimod Mylan lietošana grūtniecības laikā var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam. Pirms uzsākt ārstēšanu ar Fingolimod Mylan, ārsts izskaidros risku un lūgs Jums veikt grūtniecības testu, lai pārlicinātos, ka Jūs neesat grūtniece. Ārsts Jums izsniegs kartīti, kurā būs izskaidrots, kāpēc Fingolimod Mylan lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Tajā būs arī izskaidrots, kas Jums jādara, lai izvairītos no grūtniecības šo zāļu lietošanas laikā. Ārstēšanas laikā un 2 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (skatīt apakšpunktu „Grūtniecība un barošana ar krūti”).

MS pasliktināšanās pēc ārstēšanas ar Fingolimod Mylan pārtraukšanas

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu un nemainiet tā devu, pirms tam to nepārrunājat ar ārstu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja domājat, ka Jūsu MS pasliktinās pēc ārstēšanas ar Fingolimod Mylan pārtraukšanas. Tas var būt nopietni (skatīt 3. punktā “Ja pārtraucat lietot Fingolimod Mylan” un 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”).

Gados vecāki cilvēki

Pieredze par fingolimoda lietošanu gados vecākiem pacientiem no 65 gadu vecuma ir ierobežota. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jebkādas bažas.

Bērni un pusaudži

Fingolimod Mylan nav paredzēts lietošanai bērniem līdz 10 gadu vecumam, jo tas nav pētīts MS

pacientiem šajā vecuma grupā.

Brīdinājumi un piesardzība, kas uzskaitīti iepriekš attiecas arī uz bērniem un pusaudžiem. Tālāk sniegtā informācija ir jo īpaši svarīga bērniem un pusaudžiem un viņu aprūpētājiem.

- Pirms Fingolimod Mylan lietošanas uzsākšanas, ārsts pārbaudīs Jūsu vakcinācijas statusu. Ja Jums nav bijušas noteiktas vakcinācijas, var būt nepieciešams pirms šo zāļu lietošanas vispirms vakcinēties.
- Pirmo reizi, kad Jūs lietosiet Fingolimod Mylan vai arī, kad Jūs mainīsiet devu no 0,25 mg dienā uz 0,5 mg dienā, ārsts kontrolēs Jūsu sirds ritmu un sirdsdarbību (skatīt “Lēna sirdsdarbība (bradikardija) un neregulāra sirdsdarbība” iepriekš).
- Ja Jums rodas krampji vai konvulsijas pirms Fingolimod Mylan lietošanas vai lietošanas laikā, pastāstiet par to savam ārstam.
- Ja Jums ir depresija vai trauksme vai arī Fingolimod Mylan lietošanas laikā Jūs kļūstat depresīvs vai satraukts, pastāstiet par to ārstam. Jums var būt nepieciešama rūpīgāka kontrole.

Citas zāles un Fingolimod Mylan

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šādām zālēm.

- **Zāles, kas nomāc vai izmaina imūnās sistēmas darbību**, tai skaitā **citas zāles MS ārstēšanai**, piemēram, bēta interferons, glatiramera acetāts, natalizumabs, mitoksantrons, teriflunomīds, demitilfumarāts vai alemtuzumabs. Jūs nedrīkstat lietot Fingolimod Mylan kopā ar šādām zālēm, jo tā var pastiprināties to ietekme uz imūno sistēmu (skatīt arī „Nelietojiet Fingolimod Mylan šādos gadījumos”).
- **Kortikosteroīdus**, jo iespējama papildu ietekme uz imūno sistēmu.
- **Vakcīnas**. Ja Jums ir nepieciešams vakcinēties, pirms tam konsultējieties ar ārstu. Fingolimod Mylan lietošanas laikā un 2 mēnešus pēc lietošanas pārtraukšanas Jūs nedrīkstat vakcinēties ar dažu veidu vakcīnām (dzīvām novājinātām vakcīnām), jo tas var ierosināt tās infekcijas rašanos, kuras novēršanai tiek lietotas. Citas vakcīnas šai laikā var nebūt pietiekami efektīvas.
- **Zāles, kas palēnina sirdsdarbību** (piemēram, bēta blokatori, piemēram, atenolols). Fingolimod Mylan lietošana kopā ar šādām zālēm pirmajās dienās pēc Fingolimod Mylan lietošanas uzsākšanas var pastiprināt to ietekmi uz sirdsdarbību.
- **Zāles neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai**, piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu, amiodaronu vai sotalolu. Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, Jūs nedrīkstat lietot Fingolimod Mylan, jo tas var pastiprināt ietekmi uz neregulāru sirdsdarbību (skatīt arī “Nelietojiet Fingolimod Mylan šādos gadījumos”).
- **Citas zāles:**
 - proteāzes inhibitori, pretinfekciju līdzekļi, piemēram, ketokonazols, azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, klaritromicīns vai telitromicīns;
 - karbamazepīns, rifampicīns, fenobarbitāls, fenitoīns, favirenzs vai asinszāle (iespējams samazinātas Fingolimod Mylan efektivitātes risks).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

Nelietojiet Fingolimod Mylan grūtniecības laikā, ja plānojat grūtniecību vai arī Jūs esat sieviete, kurai iespējama grūtniecība, un Jūs neizmantojat efektīvu kontracepcijas metodi. Pastāv kaitējuma risks vēl nedzimušajam bērnam, lietojot šīs zāles grūtniecības laikā. Iedzimtu anomāliju sastopamība, kas novērota bērniem, kuri tika pakļauti fingolimoda iedarbībai grūtniecības laikā, ir aptuveni 2 reizes lielāka par sastopamību, kas novērota vispārējā populācijā (kurā iedzimtu anomāliju sastopamība ir aptuveni 2-3%). Visbiežāk ziņotās anomālijas ir sirds, nieru un skeleta – muskuļu sistēmas anomālijas.

Tādēļ, ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā:

- pirms uzsākt ārstēšanu ar Fingolimod Mylan Jūsu ārsts Jūs informēs par risku nedzimušajam bērnam un lūgs Jums veikt grūtniecības testu, lai pārliecinātos, ka Jūs neesat grūtniece,

un,

- Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode Fingolimod Mylan lietošanas laikā un divus mēnešus pēc tā lietošanas beigām, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Pārrunājiet ar savu ārstu drošas kontracepcijas metodes.

Ārsts Jums izsniegs kartīti, kurā būs izskaidrots, kāpēc Fingolimod Mylan lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība.

Ja Fingolimod Mylan lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties paziņojiet par to ārstam. Ārsts izlems pārtraukt ārstēšanu (skatīt 3. punktā “Ja pārtraucat lietot Fingolimod Mylan” un 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”). Tiks veikta speciāla pirmsdzemdību uzraudzība.

Barošana ar krūti

Fingolimod Mylan lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Fingolimod Mylan var izdalīties mātes pienā, un pastāv nopietnu blakusparādību risks bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārsts pastāstīs, vai Jūsu slimība ļauj Jums droši vadīt transportlīdzekļus, tai skaitā velosipēdu, un apkalpot mehānismus. Nav sagaidāms, ka Fingolimod Mylan ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Tomēr ārstēšanas sākumā pēc Fingolimod Mylan pirmās devas lietošanas Jums būs jāuzturas ārsta praksē vai klīnikā 6 stundas. Šajā laika posmā un, iespējams, arī pēc tam var būt traucēta Jūsu spēja vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Fingolimod Mylan

Ārstēšanu ar Fingolimod Mylan kontrolēs ārsts, kuram ir pieredze multiplās sklerozes ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ieteicamā deva ir:

Pieaugušajiem

Deva ir viena 0,5 mg kapsula dienā.

Bērniem un pusaudžiem (10 gadus veciem un vecākiem)

Deva ir atkarīga no ķermeņa masas

- Bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu, kas vienāda ar vai mazāka par 40 kg: viena 0,25 mg kapsula dienā.
- Bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu, lielāku par 40 kg: viena 0,5 mg kapsula dienā.

Bērniem un pusaudžiem, kuri uzsāk terapiju ar vienu 0,25 mg kapsulu dienā un vēlāk sasniedz stabilu ķermeņa masu virs 40 kg, viņu ārsts norādīs lietot 0,5 mg kapsulu dienā. Šādā gadījumā ir ieteicams atkārtot pirmās devas novērošanas periodu.

Fingolimod Mylan ir pieejams tikai kā 0,5 mg cietās kapsulas, kas nav piemērotas bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu 40 kg vai zemāku.

Citas fingolimodu saturošas zāles ir pieejamas 0,25 mg stiprumā.

Vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Nepārsniedziet ieteicamo devu.

Fingolimod Mylan ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Lietojiet Fingolimod Mylan vienu reizi dienā, uzdzerot glāzi ūdens. Kapsulas vienmēr ir jānorij

veselas, neatverot tās. Fingolimod Mylan var lietot maltītes laikā vai tukšā dūšā. Fingolimod Mylan lietošana katru dienu vienā un tajā pašā laikā palīdzēs Jums atcerēties, kad šīs zāles jālieto.

Ja Jums radušies jautājumi, cik ilgi šīs zāles jālieto, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat lietojis Fingolimod Mylan vairāk, nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Fingolimod Mylan, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Fingolimod Mylan

Ja esat lietojis Fingolimod Mylan mazāk nekā 1 mēnesi un Jūs esat aizmirsis lietot 1 devu visas dienas laikā, sazinieties ar ārstu pirms nākamās devas lietošanas. Ārsts var izlemt novērot Jūs nākamās devas lietošanas laikā.

Ja esat lietojis Fingolimod Mylan vismaz 1 mēnesi un esat aizmirsis lietot zāles ilgāk par 2 nedēļām, sazinieties ar savu ārstu pirms nākamās devas lietošanas. Ārsts var izlemt novērot Jūs nākamās devas lietošanas laikā. Tomēr, ja esat aizmirsis lietot zāles ne ilgāk kā 2 nedēļas, Jūs varat lietot nākamo devu kā plānots.

Nekad nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Fingolimod Mylan

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu un nemainiet devu, pirms tam to nepārrunājot ar ārstu.

Fingolimod Mylan būs Jūsu organismā vēl 2 mēnešus pēc tā lietošanas pārtraukšanas. Šai laikā leukocītu skaits (limfocītu skaits) Jūsu asinīs vēl arvien var būt mazs un vēl arvien var rasties šajā lietošanas instrukcijā aprakstītās blakusparādības. Pēc ārstēšanas ar Fingolimod Mylan pārtraukšanas Jums būs jānogaida 6-8 nedēļas pirms uzsākt citu MS ārstēšanu.

Ja Jums jāatsāk Fingolimod Mylan lietošana pēc vismaz 2 nedēļu pārtraukuma, atkal var rasties tā ietekme uz sirdsdarbību, kāda parasti ir, sākot šo zāļu lietošanu, un Jums būs nepieciešama uzraudzība ārsta praksē vai klīnikā, vēlreiz uzsākot ārstēšanu. Neuzsāciet atkārtoto Fingolimod Mylan lietošanu, ja Jums ir bijis vairāk nekā divu nedēļu pārtraukums, nekonsultējoties ar ārstu.

Ārsts izlems, vai un kā Jūs kontrolēt pēc Fingolimod Mylan lietošanas pārtraukšanas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja domājat, ka Jūsu MS pasliktinās pēc ārstēšanas ar Fingolimod Mylan pārtraukšanas. Tas var būt nopietni.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt vai var kļūt nopietnas

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- Klepus ar gļotu izdalīšanos, diskomforta sajūta krūšu kurvī, drudzis (plaušu darbības traucējumu pazīmes).
- Herpes vīrusa infekcija (jostas roze jeb *herpes zoster*), kuras simptomi ir, piemēram, pūšļi, dedzināšanas sajūta ādā, nieze vai sāpīgi ādas apvidi, parasti ķermeņa augšdaļā vai uz sejas. Citi simptomi agrīnā infekcijas stadijā var būt drudzis un vājums, kam seko nejutīgums, nieze vai ļoti sāpīgi sarkani plankumi.
- Lēna sirdsdarbība (bradikardija) un neregulāra sirdsdarbība.
- Ādas vēža veids, ko sauc par bazālo šūnu karcinomu (BŠK), kas bieži rodas perlamutra nokrāsas mezgliņu veidā, lai gan var būt arī citas formas.

- Zināms, ka depresija un trauksme biežāk sastopama multiplās sklerozes populācijā un par tām ziņots arī pediatriem pacientiem, kas ārstēti ar Fingolimod Mylan.
- Ķermeņa masas samazināšanās.

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- Pneimonija, kuras simptomi ir, piemēram, drudzis, klepus, apgrūtināta elpošana.
- Makulas tūska (pietūkums tīklenes centrālajā redzes zonā acs dibenā), kuras simptomi ir, piemēram, ēnas vai aklais plankums redzes lauka centrā, redzes miglošanās, grūtības saskatīt krāsas vai sīkas detaļas.
- Trombocītu skaita samazināšanās, kas paaugstina asiņošanas vai zilumu rašanās risku.
- Ļaundabīga melanoma (ādas vēža veids, kas parasti veidojas no neparastas dzimumzīmes). Iespējamās melanomas pazīmes ietver dzimumzīmes, kas var mainīt izmēru, formu, pacēlumu virs ādas vai krāsu laika gaitā, vai jaunu dzimumzīmju rašanos. Dzimumzīmes var niezēt, asiņot vai čūloties.
- Konvulsijas, krampji (biežāk novēro bērniem un pusaudžiem nekā pieaugušajiem).

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Tā saucamais atgriezeniskais mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES). Simptomi var būt pēkšņas stipras galvassāpes, apjukums, krampji un/vai redzes traucējumi.
- Limfoma (vēža veids, kas ietekmē limfātisko sistēmu).
- Plakanšūnu karcinoma: ādas vēža veids, kas var būt kā ciets sarkans mezgls, čūla ar kreveli, vai jauna čūla uz esošas brūces.

Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- Novirzes elektrokardiogrammā (T-viļņa inversija).
- Audzējs, kas saistīts ar cilvēka herpes vīrusa 8 infekciju (Kapoši sarkoma).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Alerģiskas reakcijas, tai skaitā izsitumi vai niezošas nātrenes simptomi, lūpu, mēles vai sejas pietūkums, kas var parādīties Fingolimod Mylan terapijas uzsākšanas dienā.
- Aknu slimības (tai skaitā aknu mazspējas) pazīmes, piemēram, ādas vai acu baltumu dzeltena nokrāsa (dzelte), slikta dūša vai vemšana, sāpes vēdera labajā pusē, tumšs urīns (brūnā krāsā), mazāka izsalkuma sajūta nekā parasti, nogurums un patoloģiski aknu funkcijas testi. Ļoti retos aknu mazspējas gadījumos varētu būt nepieciešama aknu transplantācija.
- Retas smadzeņu infekcijas, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML), risks. PML simptomi var būt līdzīgi MS recidīvam. Simptomi, kas var parādīties tā, ka Jūs pats tos nepamanāt, piemēram, garastāvokļa vai uzvedības izmaiņas, atmiņas zudumi, apgrūtināta runa un komunikācija, kas ārstam ir jāizmeklē, lai izslēgtu PML. Tādēļ ir svarīgi pēc iespējas ātrāk konsultēties ar Jūsu ārstu, ja Jūs uzskatāt, ka Jūsu MS pasliktinās vai arī Jūs vai Jūsu tuvinieki pamanāt jebkādas jaunas vai neparastas simptomus.
- Kriptokoku izraisītas infekcijas (sēnīšu infekciju veids), ieskaitot kriptokoku izraisītu meningītu ar tādiem simptomiem kā galvassāpes kopā ar stīvu kaklu, paaugstinātu jutību pret gaismu, sliktu dūšu un/vai apjukumu.
- Merķeļa šūnu karcinoma (ādas vēža veids). Iespējamās Merķeļa šūnu karcinomas pazīmes ietver miesas krāsas vai zilgani sarkanus, nesāpīgus mezgliņus, bieži uz sejas, galvas vai kakla. Merķeļa šūnu karcinoma var būt arī kā stingrs nesāpīgs mezgliņš vai veidojums. Ilgstoša saules ietekme un vāja imūnā sistēma var ietekmēt Merķeļa šūnu karcinomas attīstības risku.
- Pārtraucot ārstēšanu ar Fingolimod Mylan, MS simptomi var atgriezties un kļūt izteiktāki kā pirms ārstēšanas vai tās laikā.
- Anēmijas (samazināts sarkano asins šūnu daudzums) autoimūna forma, kad tiek iznīcinātas sarkanās asins šūnas (autoimūna hemolītiska anēmija).

Ja Jums rodas kāda no šādām parādībām, **nekavējoties pastāstiet par to ārstam.**

Citas blakusparādības ir šādas

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- Gripas vīrusa infekcija, kuras simptomi ir, piemēram, nogurums, drebuļi, sāpes rīklē, smeldzošas sāpes locītavās vai muskuļos, drudzis.
- Spiediena sajūta vai sāpes vaigos un pierē (sinusīts).
- Galvassāpes.
- Caureja.
- Muguras sāpes.
- Asins analīzes uzrāda paaugstinātu aknu enzīmu līmeni.
- Klepus.

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- Ēde, kas ir ādas sēnīšu infekcija (*tinea versicolor*).
- Reibonis.
- Stipras galvassāpes, ko bieži pavada slikta dūša, vemšana un paaugstināta jutība pret gaismu (migrēna).
- Samazināts balto asins šūnu (limfocītu, leukocītu) skaits.
- Vājums.
- Niezoši, sarkani, dedzinoši izsitumi (ekzēma).
- Nieze.
- Paaugstināts asins taukvielu (triglicerīdu) līmenis.
- Matu izkrišana.
- Elpas trūkums.
- Depresija.
- Redzes miglošanās (skatīt arī informāciju par makulas tūsku apakšpunktā „Dažas blakusparādības var būt vai var kļūt nopietnas”).
- Hipertensija (Fingolimod Mylan var izraisīt nelielu asinsspiediena paaugstināšanos).
- Muskuļu sāpes.
- Locītavu sāpes.

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- Samazināts noteikta veida balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaits.
- Nomākts garastāvoklis.
- Slikta dūša.

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Limfātiskās sistēmas vēzis (limfoma).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Perifēra tūska.

Ja kādas no šīm parādībām Jums izpaužas smagi, paziņojiet par to ārstam

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Fingolimod Mylan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera folijas/pudeles pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojumus ir bojāts vai kam redzamas atvēršanas pazīmes.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Fingolimod Mylan satur

- Aktīvā viela ir fingolimods. Katra cietā kapsula satur 0,5 mg fingolimoda (hidrohlorīda formā).
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Kapsulas saturs: kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts, glicīns, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds un magnija stearāts.
 - Kapsulas apvalks: želatīns, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).
 - Apdrukas tinte: šellaka (E904), propilēnglikols (E1520), melnais dzelzs oksīds (E172), un kālija hidroksīds.

Fingolimod Mylan ārējais izskats un iepakojums

Cietā kapsula ar brūni oranžas krāsas, necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu; gan uz vāciņa, gan uz korpusa melna uzdruka ‘MYLAN’ virs ‘FD 0.5’.

Fingolimod Mylan 0,5 mg kapsulas pieejamas:

Blisteriekopojumā ar 28, 30, 84 vai 98 cietajām kapsulām

Vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 3 kastītes, katra pa 28 cietajām kapsulām

Kalendāro blisteru iepakojumā, kas satur 28 vai 84 cietās kapsulas

Dozējamu vienību blisteros: 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1, vai 98 x 1 cietā kapsula

Pudeles iepakojumā ar 90 vai 100 cietajām kapsulām

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija.

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Īreland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA

Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: +386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis OY

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB

Tel: + 46 (0)8630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

+353 18711600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.