

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,5 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 0,5 mg fingolimod (som hydroklorid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel

Kapsel på 16 mm med lysegul, ugjennomsiktig topp og hvit, ugjennomsiktig bunn; toppen er merket med "FTY0.5 mg" i svart skrift og bunnen er merket med to radiale gule bånd.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Gilenya er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi ved svært aktiv relapserende-remitterende multippel sklerose til følgende voksne pasientgrupper:

- pasienter med svært aktiv sykdom til tross for fullstendig og adekvat behandling med minst ett sykdomsmodifiserende legemiddel (for unntak og informasjon om utvaskingsperioder, se pkt.4.4 og 5.1)
- eller
- pasienter med raskt utviklende alvorlig relapserende-remitterende multippel sklerose, definert ved 2 eller flere funksjonsnedsettende anfall i løpet av ett år, og med 1 eller flere gadoliniumforsterkende lesjoner påvist ved MR av hjernen eller en signifikant økning i T2 lesjonsmengden sammenlignet med tidligere MR av nyere dato

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal igangsettes og følges opp av en lege med erfaring innenfor multippel sklerose.

Dosering

Anbefalt dose av Gilenya er en 0,5 mg kapsel tatt oralt én gang daglig. Gilenya kan tas med eller uten mat.

Samme overvåkning av første dose som ved behandlingsoppstart anbefales når behandlingen avbrytes i:

- 1 dag eller mer i løpet av de 2 første ukene med behandling.
- mer enn 7 dager i løpet av 3. og 4. uke med behandling.
- mer enn 2 uker etter en måned med behandling.

Dersom behandlingen avbrytes i en kortere periode enn angitt over, bør behandlingen fortsettes med neste dose som planlagt (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre populasjon

Gilenya bør brukes med forsiktighet hos pasienter fra 65 år og oppover på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

I de pivotale multippel sklerose-studiene ble ikke Gilenya undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Basert på kliniske farmakologistudier er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Gilenya må ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3). Selv om det ikke er nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon, bør det utvises forsiktighet ved oppstart av behandling hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med diabetes

Gilenya har ikke blitt undersøkt hos multippel sklerose-pasienter som samtidig har diabetes mellitus. Gilenya bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene på grunn av potensiell økning i risikoen for makulaødem (se pkt. 4.4 og 4.8). Regelmessige øyeundersøkelser bør utføres hos disse pasientene for å oppdage makulaødem.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Gilenya hos barn i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

4.3 Kontraindikasjoner

Kjent immunsviktsyndrom.

Pasienter med økt risiko for opportunistiske infeksjoner, inkludert pasienter med unormalt immunforsvar (inkludert de som får immunsuppressiv behandling eller de med nedsatt immunforsvar på grunn av tidligere behandling).

Alvorlige aktive infeksjoner, aktive kroniske infeksjoner (hepatitt, tuberkulose).

Kjente aktive maligniteter.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Pasienter med hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris, hjerneslag/transitorisk iskemisk anfall (TIA), dekompensert hjertesvikt (krever inneliggende pasientbehandling) eller New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV hjertesvikt i de foregående 6 månedene (se pkt. 4.4).

Pasienter med alvorlige hjertearytmier som krever antiarytmisk behandling med klasse Ia eller klasse III antiarytmiske legemidler (se pkt. 4.4).

Pasienter med andregrads Mobitz type II atrioventrikulær (AV)-blokk eller tredjegrads AV-blokk eller syk sinus syndrom, hvis de ikke har pacemaker (se pkt. 4.4).

Pasienter med QTc-intervall ≥ 500 msek (se pkt. 4.4).

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bradyarytmi

Oppstart av behandling med Gilenya fører til forbigående reduksjon av hjerterefrekvensen og kan også være forbundet med forsinket atrioventrikulær overledning, inkludert forekomst av isolerte rapporter av forbigående, spontant opphørende komplett AV-blokk (se pkt. 4.8 og 5.1).

Etter første dose starter reduksjon i hjerterefrekvensen innen én time, og er maksimal innen 6 timer. Denne effekten etter dosering vedvarer de påfølgende dagene, men vanligvis i en mildere grad, og minsker vanligvis i løpet av de neste ukene. Ved vedvarende behandling går gjennomsnittlig hjerterefrekvens tilbake mot baseline innen en måned. Det kan imidlertid være enkelte pasienter som ikke går tilbake til baseline hjerterefrekvens ved slutten av den første måneden. Ledningsforstyrrelser var typisk forbigående og asymptomatiske. De trengte vanligvis ikke behandling og opphørte i løpet av de første 24 timene med behandling. Hvis nødvendig kan reduksjon i hjerterefrekvens som er induert av fingolimod, reverseres med parenterale doser atropin eller isoprenalin.

Alle pasienter bør få utført EKG og blodtrykksmåling før og 6 timer etter første dose med Gilenya. Alle pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på bradykardi i en periode på 6 timer, med måling av hjerterefrekvens og blodtrykk hver time. Kontinuerlig (sanntid) EKG-overvåking under denne 6-timersperioden er anbefalt.

Dersom bradyarytmirelaterte symptomer oppstår etter dosering, bør nødvendige kliniske tiltak igangsettes og overvåking fortsette inntil symptomene har opphørt. Dersom en pasient krever farmakologisk intervensjon under overvåkingen av den første dosen, bør overvåkingen fortsette over natten på egnet helseinstitusjon og overvåkingen av første dose bør gjentas etter den andre dosen med Gilenya.

Dersom hjerterefrekvensen ved 6 timer er den laveste siden første dose ble gitt (tyder på at den maksimale farmakodynamiske effekten på hjertet kanskje ennå ikke har inntrått), bør overvåking forlenges med minst 2 timer og inntil hjerterefrekvensen øker igjen. I tillegg, dersom hjerterefrekvensen er < 45 slag per minutt etter 6 timer, eller EKG ved 6 timer viser nyoppstått andregrads eller høyere grads AV-blokk eller et QTc-intervall ≥ 500 msek., bør forlenget overvåking (minst overvåking over natten) gjennomføres, og inntil symptomene opphører. Forekomst av tredjegrads AV-blokk på ethvert tidspunkt, bør også medføre forlenget overvåking (minst overvåking over natten).

Svært sjeldne tilfeller av T-bølgeinversjon har vært rapportert hos pasienter behandlet med fingolimod. Ved tilfeller av T-bølgeinversjon bør forskriver forsikre seg om at pasienten ikke samtidig har tegn eller symptomer på myokardiskemi. Dersom myokardiskemi mistenkes anbefales det å rådføre seg med en kardiolog.

På grunn av risiko for alvorlige rytmeforstyrrelser bør Gilenya ikke brukes hos pasienter med sinoatrielt blokk, tidligere symptomatisk bradykardi eller gjentagende synkoper, eller hos pasienter med signifikant QT-forlengelse ($QTc > 470$ msek. (kvinner) eller > 450 msek. (menn)). Signifikant bradykardi kan tolereres dårlig hos pasienter som har hatt hjertestans, ukontrollert hypertensjon eller alvorlig søvnapné. Gilenya bør derfor ikke brukes hos disse pasientene (se også pkt. 4.3). Hos disse pasientene bør behandling med Gilenya bare vurderes dersom den forventede nytteverdien er større enn den potensielle risikoen. Dersom behandling vurderes, bør det søkes råd fra en kardiolog før oppstart av behandlingen for å avgjøre hva slags overvåkning som er best egnet. Overvåkning minst over natten anbefales ved behandlingsstart (se også pkt. 4.5).

Gilenya har ikke blitt undersøkt hos pasienter med arytmier som krever behandling med klasse Ia (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol) antiarytmiske legemidler. Klasse Ia og klasse III antiarytmiske legemidler har vært forbundet med tilfeller av torsades de pointes hos pasienter med bradykardi. Gilenya bør ikke brukes samtidig med disse legemidlene fordi oppstart med Gilenya-behandling fører til redusert hjerterefrekvens.

Erfaring med Gilenya er begrenset hos pasienter som får samtidig behandling med betablokkere, kalsiumkanalblokkere som reduserer hjerterefrekvensen (f.eks. verapamil eller diltiazem) eller andre substanser som kan redusere hjerterefrekvensen (f.eks. ivabradin, digoksin, antikolinesterasemidler eller pilokarpin). Siden oppstart av Gilenya-behandling også er forbundet med reduksjon i hjerterefrekvensen (se også pkt. 4.8, Bradyarytmi), kan samtidig bruk av disse substansene under oppstart med Gilenya være assosiert alvorlig bradykardi og hjerteblokk. På grunn av tilleggseffekten Gilenya kan ha på hjerterefrekvensen bør ikke Gilenya-behandling startes opp hos pasienter som behandles med disse substansene (se også pkt. 4.5). Hos disse pasientene bør behandling med Gilenya bare vurderes hvis den forventede nytteverdien er større enn den potensielle risikoen. Hvis Gilenya-behandling vurderes bør råd fra en kardiolog søkes vedrørende bytte til legemidler som ikke senker hjerterefrekvensen, før behandlingen startes. Dersom hjerterefrekvenssenkende legemidler ikke kan seponeres, bør det søkes råd fra kardiolog for å avgjøre egnet overvåkning av første dose. Overvåkning minst over natten anbefales (se også pkt. 4.5).

Effektene på hjerterefrekvens og atrioventrikulær overledning kan komme tilbake ved gjenopptak av behandling med Gilenya avhengig av varigheten av avbruddet og hvor lenge det er siden behandling med Gilenya ble startet. Samme overvåkning av første dose som ved oppstart av behandling anbefales når behandlingen avbrytes i:

- 1 dag eller mer i løpet av de 2 første ukene med behandling.
- mer enn 7 dager i løpet av 3. og 4. uke med behandling.
- mer enn 2 uker etter en måned med behandling.

Dersom behandlingen avbrytes i en kortere periode enn angitt over, bør behandlingen fortsettes med neste dose som planlagt.

QT-intervall

I en omfattende studie av QT-intervall ved steady state med fingolimoddoser på 1,25 eller 2,5 mg, samtidig som en negativ kronotrop effekt av fingolimod fremdeles var tilstede gav fingolimod forlenget QTcI, med en øvre grense på 90 % $KI \leq 13,0$ ms. Dose-respons eller eksponerings-respons er ikke relatert til fingolimod og QTcI-forlengelse. Det er ingen konsistente tegn på økt forekomst av ekstremavvik for QTcI knyttet til fingolimodbehandling, enten absolutt eller endring fra baseline.

Den kliniske betydningen av dette funnet er ukjent. I studier på multipel sklerose er det ikke observert klinisk relevante effekter på forlengelse av QTc-intervall, men pasienter med risiko for QT-forlengelse var ikke inkludert i kliniske studier.

Legemidler som kan forlenge QTc-intervallet bør unngås hos pasienter med relevante risikofaktorer, f.eks. hypokalemi eller medfødt QT-forlengelse.

Immunsuppressive effekter

Fingolimod har en immunsuppressiv effekt som predisponerer pasienter for en infeksjonsrisiko, inkludert opportunistiske infeksjoner som kan være dødelige og øker risikoen for utvikling av lymfomer og andre maligniteter, særlig i huden. Leger skal overvåke pasienter nøye, spesielt de med samtidige tilstander eller kjente faktorer, som for eksempel tidligere immunsuppressiv behandling. Hvis det er en mistenkt risiko, bør legen vurdere i hvert enkelt tilfelle om behandlingen bør avbrytes (se også pkt. 4.4 "Infeksjoner" og "Kutane neoplasmer" og pkt. 4.8 "Lymfomer").

Infeksjoner

En viktig farmakodynamisk effekt av Gilenya er doseavhengig reduksjon av perifert antall lymfocytter til 20-30 % av baseline-verdier. Grunnen til dette er den reversible tilbakeholdelsen av lymfocytter i lymfevev (se pkt. 5.1)

Før oppstart med Gilenya bør nylig (dvs. innen 6 måneder eller etter avslutning av tidligere behandling) hematologisk status (fullstendig blodcelletelling) være tilgjengelig. Periodiske vurderinger av hematologisk status er også anbefalt under behandling, 3 måneder etter behandlingsstart og deretter minst én gang hvert år, og i tilfeller med tegn til infeksjon. Bekreftet absolutt antall lymfocytter $< 0,2 \times 10^9/l$, bør føre til seponering inntil bedring, fordi fingolimodbehandling i kliniske studier ble seponert hos pasienter med absolutt antall lymfocytter $< 0,2 \times 10^9/l$.

Oppstart av behandling med Gilenya bør utsettes hos pasienter med en alvorlig aktiv infeksjon inntil bedring.

Pasienter må vurderes for sin immunitet mot varicella (vannkopper) før oppstart av behandling med Gilenya. Det anbefales at pasienter uten en historikk med vannkopper bekreftet av helsepersonell eller dokumentert fullført vaksinasjon mot varicella gjennomgår antistofftesting for varicella zoster-virus (VZV) før behandling med Gilenya igangsettes. En full varicellavaksinasjon for antistoffnegative pasienter anbefales før oppstart av behandling med Gilenya (se pkt 4.8). Oppstart av behandling med Gilenya bør utsettes i 1 måned for at vaksineringsen skal ha full effekt.

Gilenyas effekt på immunsystemet kan øke risikoen for infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.8). Effektive diagnostiske og terapeutiske strategier bør benyttes hos pasienter med symptomer på infeksjon mens de er under behandling. Ved vurdering av en pasient med en mistenkt infeksjon som kan være alvorlig, bør henvisning til en lege med erfaring i behandling av infeksjoner vurderes. Under behandling bør pasienter som får Gilenya, anmodes om å rapportere symptomer på infeksjon til legen sin umiddelbart.

Seponering av Gilenya bør vurderes dersom pasienten utvikler en alvorlig infeksjon og nytte/risikoforholdet bør vurderes før behandlingen gjenopptas.

Tilfeller av kryptokokkmeningitt (en soppinfeksjon), som kan være dødelig, har vært rapportert etter markedsføring etter ca. 2-3 års behandling, men en eksakt sammenheng med varigheten av behandling er ukjent (se pkt. 4.8). Pasienter med symptomer og tegn i overensstemmelse med kryptokokkmeningitt (f.eks. hodepine etterfulgt av mentale endringer slik som forvirring, hallusinasjoner, og/eller personlighetsforandringer) bør innen kort tid undersøkes diagnostisk. Dersom kryptokokkmeningitt blir diagnostisert, bør fingolimod seponeres og egnet behandling startes opp. En tverrfaglig konsultasjon (dvs. med infeksjonsspesialist) bør gjennomføres, dersom det er aktuelt å starte opp behandling med fingolimod igjen.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert ved behandling med fingolimod etter markedsføring (se pkt. 4.8). PML er en opportunistisk infeksjon forårsaket av John Cunningham virus (JCV), som kan være dødelig eller føre til alvorlig funksjonshemming. Tilfeller av PML har forekommet etter ca. 2-3 år med monoterapi behandling uten tidligere eksponering for natalizumab, men en eksakt sammenheng med varigheten av behandlingen er ukjent. Ytterligere PML tilfeller har forekommet hos pasienter som tidligere hadde vært behandlet med natalizumab, som har en kjent sammenheng med PML. PML kan kun oppstå i nærvær av en JCV-infeksjon. Hvis det er gjennomført testing for JCV, bør det tas i betraktning at påvirkningen av lymfopeni på nøyaktigheten av anti-JCV-antistofftesting ikke har blitt undersøkt hos pasienter behandlet med fingolimod. Det bør også bemerkes at en negativ anti-JCV-antistofftest ikke utelukker muligheten for en JCV-infeksjon senere. Før oppstart av behandlingen med fingolimod, bør et MR-bilde ved baseline være tilgjengelig (vanligvis innen 3 måneder) som referanse. Under rutinemessige MR-undersøkelser (i henhold til nasjonale og lokale anbefalinger), bør leger være oppmerksomme på lesjoner som kan tyde på PML. MR kan inngå som en del av økt overvåking hos pasienter som vurderes å ha økt risiko for PML. Hvis PML mistenkes, bør MR umiddelbart utføres som diagnostisering og behandlingen med fingolimod bør utsettes inntil PML er utelukket.

Eliminasjon av fingolimod etter avsluttet behandling kan ta opptil to måneder og overvåking av infeksjoner bør derfor fortsette i denne perioden. Pasienter bør anmodes om å rapportere symptomer på infeksjoner opptil 2 måneder etter seponering av fingolimod.

Makulaødem

Makulaødem med eller uten synlige symptomer er rapportert hos 0,5 % av pasientene behandlet med fingolimod 0,5 mg. Dette oppstod hovedsaklig i løpet av de første 3-4 månedene med behandling (se pkt. 4.8). En oftalmologisk vurdering er derfor anbefalt 3-4 måneder etter behandlingsstart. Dersom pasientene rapporterer synsforstyrrelser under behandling, bør evaluering av fundus, inkludert makula, utføres.

Pasienter som tidligere har hatt uveitt og pasienter med diabetes mellitus har økt risiko for makulaødem (se pkt. 4.8). Gilenya har ikke blitt undersøkt hos multippel sklerose-pasienter som samtidig har diabetes mellitus. Det anbefales at multippel sklerose-pasienter med diabetes mellitus eller tidligere uveitt gjennomgår en oftalmologisk evaluering før behandlingsstart og følges opp med evalueringer mens de får behandling.

Fortsettelse av behandling med Gilenya hos pasienter med makulaødem har ikke blitt evaluert. Det anbefales at Gilenya seponeres dersom en pasient utvikler makulaødem. Avgjørelsen om behandling med Gilenya bør gjenoppstartes etter bedring av makulaødem, må vurderes utifra nytte og risiko for den individuelle pasient.

Leverfunksjon

Økte leverenzymmer, spesielt alanin aminotransaminase (ALAT) men også gamma-glutamyltransferase (GGT) og aspartat transaminase (ASAT) er rapportert hos pasienter med multippel sklerose behandlet med Gilenya. I kliniske studier forekom en 3 ganger eller større økning i øvre normalgrense (ULN) av ALAT hos 8,0 % av pasientene behandlet med fingolimod 0,5 mg sammenlignet med 1,9 % hos placebopasientene. 5 ganger økning i ULN oppstod hos 1,8 % av pasientene på fingolimod og 0,9 % av pasientene på placebo. Fingolimod ble i kliniske studier seponert dersom økningen oversteg 5 ganger ULN. Tilbakefall av økninger i levertransaminaser skjedde ved gjenoppstart hos noen pasienter. Dette underbygger en forbindelse til fingolimod. I kliniske studier oppstod transaminaseøkningene når som helst i løpet av behandlingen, selv om hovedandelen oppstod i løpet av de første 12 månedene. Serum transaminasenivåer gikk tilbake til normalt innen ca. 2 måneder etter seponering av fingolimod.

Gilenya har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig pre-eksisterende leverskade (Child-Pugh klasse C) og bør ikke brukes hos disse pasientene (se pkt 4.3).

På grunn av fingolimods immunsuppressive egenskaper bør oppstart av behandling utsettes hos pasienter med aktiv viral hepatitt, inntil bedring.

Nylige (dvs. innen siste 6 måneder) transaminase- og bilirubinnivåer bør være tilgjengelige før oppstart av behandling med Gilenya. I fravær av kliniske symptomer bør levertransaminaser monitoreres ved Måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandling og periodevis deretter. Dersom levertransaminaser stiger over 5 ganger ULN bør hyppigere overvåkning igangsettes, inkludert serumbilirubin og alkalisk fosfatase (ALP) målinger. Ved gjentatt bekreftelse av levertransaminaser over 5 ganger ULN, bør behandling med Gilenya seponeres og kun gjenopptas med det samme levertransaminase-verdier er normalisert.

Hos pasienter som utvikler symptomer på leverdysfunksjon, som uforklarlig kvalme, oppkast, magesmerter, utmattelse (fatigue), anoreksi, eller gulsott og/eller mørk urin, bør leverenzymmer sjekkes og Gilenya seponeres dersom signifikant leverskade bekreftes (f.eks. levertransaminasenivåer høyere enn 5 ganger ULN og/eller forhøyet serumbilirubin). Fortsettelse av behandling vil være avhengig av om andre årsaker til leverskade er fastslått eller ikke, samt fordeler for pasienten som fortsetter behandling versus risiko for tilbakefall av leverdysfunksjon.

Selv om det ikke foreligger etablerte data om at pasienter med tidligere leversykdom har økt risiko for å utvikle forhøyede leverfunksjonstester når de tar Gilenya, bør forsiktighet utvises ved bruk av Gilenya hos pasienter med tidligere signifikant leversykdom.

Interferens med serologisk testing

Siden fingolimod reduserer antall lymfocytter i blodet via redistribusjon til sekundære lymfoide organer, kan ikke antall lymfocytter i perifert blod benyttes til å bestemme status for undertyper av lymfocytter hos en pasient behandlet med Gilenya. Ved laboratorietester som involverer bruk av sirkulerende mononukleære celler, er større blodvolum nødvendig på grunn av reduksjon i antall sirkulerende lymfocytter.

Blodtrykkseffekter

Pasienter med hypertensjon som ikke var kontrollert med medisiner, ble ekskludert fra deltagelse i kliniske studier før markedsføring, og spesiell forsiktighet er indisert dersom pasienter med ukontrollert hypertensjon behandles med Gilenya.

I kliniske MS-studier hadde pasienter som ble behandlet med fingolimod 0,5 mg, en gjennomsnittlig økning på ca. 3 mmHg i systolisk trykk, og ca. 1 mmHg i diastolisk trykk, først påvist ca. 1 måned etter behandlingsstart og vedvarende ved fortsatt behandling. I den toårige placebokontrollerte studien ble hypertensjon rapportert som en bivirkning hos 6,5 % av pasientene på fingolimod 0,5 mg og hos 3,3 % av pasientene på placebo. Derfor bør blodtrykk monitoreres jevnlig under behandling med Gilenya.

Respirasjonseffekter

Mindre doseavhengige reduksjoner i verdier for forsert ekspiratorisk volum (FEV₁) og diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DLCO) som startet ved måned 1 og forble stabil etter det, ble observert ved Gilenyabehandling. Gilenya bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig luftveissykdom, lungefibrose og kronisk obstruktiv lungesykdom (se også pkt. 4.8).

Posterior reversibelt encefalopati syndrom

Sjeldne tilfeller av posterior reversibelt encefalopati syndrom (PRES) er rapportert ved 0,5 mg dosen i kliniske studier og etter markedsføring (se pkt. 4.8). Rapporterte symptomer inkluderte plutselig sterk hodepine, kvalme, oppkast, endret mental status, synsforstyrrelser og anfall. Symptomer på PRES er vanligvis reversible, men kan utvikle seg til iskemisk slag eller hjerneblødning. Forsinkelse i diagnostisering og behandling kan føre til varige nevrologiske følgesykdommer. Hvis PRES mistenkes, bør Gilenya seponeres.

Tidligere behandling med immunsuppressiver eller immunmodulatorer

Ingen studier har vært utført for å undersøke effekt og sikkerhet av Gilenya når pasienter bytter fra behandling med teriflunomid, dimetylfumarat eller alemtuzumab til Gilenya. Når pasienter bytter fra en annen sykdomsmodifiserende behandling til Gilenya, må halveringstid og virkningsmekanisme til den andre behandlingen vurderes for å unngå en immunologisk tilleggseffekt samtidig som at risikoen for reaktivering av sykdommen må minimaliseres. Kontroll av hematologisk status anbefales før oppstart av Gilenya for å sikre at immunologiske effekter av den foregående behandlingen (f.eks. cytopeni) har opphørt.

Generelt kan Gilenya startes opp umiddelbart etter avslutning av interferon eller glatirameracetat.

For dimetylfumarat, bør utvaskingsperioden være lang nok til at hematologisk status normaliseres før behandling med Gilenya startes opp.

På grunn av den lange halveringstiden til natalizumab tar eliminasjonen vanligvis opptil 2-3 måneder etter seponering. Teriflunomid elimineres også langsomt fra plasma. Uten en akselerert eliminasjonsprosedyre, kan clearance av teriflunomid fra plasma ta fra flere måneder opptil 2 år. En akselerert eliminasjonsprosedyre som beskrevet i preparatomtalen til teriflunomid anbefales. Alternativt, bør utvaskingsperioden ikke være kortere enn 3,5 måneder. Forsiktighet i forhold til potensielle samtidige immunologiske effekter må utvises når pasienter bytter fra natalizumab eller teriflunomid til Gilenya.

Alemtuzumab har utpregede og langvarige immunosuppressive effekter. Siden den faktiske varigheten av disse effektene er ukjent, anbefales ikke oppstart av behandling med Gilenya etter alemtuzumab dersom ikke nytten av en slik behandling klart overveier risikoen for den individuelle pasient.

En avgjørelse om samtidig behandling med kortikosteroider over lengre tid bør tas etter nøye vurdering.

Samtidig administrering av potente CYP450-induktorer

Kombinasjonen av fingolimod og potente CYP450-induktorer bør brukes med forsiktighet. Samtidig bruk av johannesurt anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Kutane neoplasmer

Basalcellekarsinom og andre kutane neoplasmer, inkludert malignt melanom, plateepitelkarsinom, Kaposi sarkom og Merkel cellekarsinom har vært rapportert hos pasienter behandlet med Gilenya (se pkt. 4.8). Det oppfordres til å være oppmerksom på hudlesjoner og en hudundersøkelse er anbefalt etter oppstart, og deretter hver 6. til 12. måned med hensyn til klinisk skjønn. Pasienten bør henvises til en hudlege dersom mistenkelige lesjoner oppdages.

Siden det er en potensiell risiko for malignt hudvekst, bør pasienter som behandles med fingolimod være advart mot eksponering for sollys uten beskyttelse. Disse pasientene bør ikke motta samtidig behandling med fototerapi med UV-B-stråling eller PUVA-fotokjemoterapi.

Tilbakefall av sykdomsaktivitet

Etter markedsføring er alvorlig sykdomsforverring observert en sjelden gang hos enkelte pasienter som har stoppet med fingolimod. Muligheten for tilbakefall av eksepsjonelt høy sykdomsaktivitet bør vurderes (se "Avslutning av behandling" nedenfor).

Avslutning av behandling

Dersom det bestemmes at behandling med Gilenya skal avbrytes, er det, basert på halveringstiden, nødvendig med et 6-ukers intervall uten behandling for å fjerne fingolimod fra sirkulasjonen (se pkt. 5.2). Antall lymfocytter går progressivt tilbake til normalt nivå innen 1-2 måneder etter avsluttet behandling hos de fleste pasienter (se pkt. 5.1) selv om full gjenoppretting kan ta betydelig lengre tid hos enkelte pasienter. Oppstart av annen behandling i denne perioden vil resultere i samtidig eksponering for fingolimod. Bruk av immunsuppressiva rett etter avsluttet Gilenya-behandling kan føre til tilleggseffekter på immunsystemet og forsiktighet må derfor utvises.

Forsiktighet bør også utvises når fingolimodbehandling avsluttes på grunn av risikoen for tilbakefall (se "Tilbakefall av sykdomsaktivitet" ovenfor). Dersom seponering av Gilenya anses som nødvendig, bør pasientene følges opp i løpet av denne tiden for relevante tegn på mulig tilbakefall.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antineoplastisk, immunmodulerende eller immunsuppressiv behandling

Antineoplastisk, immunmodulerende eller immunsuppressiv behandling bør ikke administreres samtidig på grunn av risiko for tilleggseffekter på immunsystemet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Forsiktighet bør også utvises når pasienter bytter fra langtidsvirkende behandlinger med immuneffekter, som natalizumab, teriflunomid eller mitoksantron (se pkt. 4.4). Samtidig behandling av anfall med en kort kortikosteroidkur ble i multippel sklerose-studier ikke forbundet med økt forekomst av infeksjoner.

Vaksinering

Under og opptil to måneder etter behandling med Gilenya kan vaksinering være mindre effektivt. Bruk av levende attenuerte vaksiner kan føre til risiko for infeksjoner og bør derfor unngås (se pkt. 4.4 og 4.8).

Bradykardi-induserende legemidler

Fingolimod har blitt undersøkt i kombinasjon med atenolol og diltiazem. Når fingolimod ble brukt sammen med atenolol i en interaksjonsstudie med friske frivillige, ble hjertefrekvensen redusert med ytterligere 15 % ved oppstart av behandling med fingolimod, en effekt som ikke ses med diltiazem. Behandling med Gilenya bør ikke startes hos pasienter som får betablokkere eller andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen, slik som klasse Ia og III antiarytmika, kalsiumkanalblokkere (som verapamil eller diltiazem), ivabradin, digoksin, antikolinesteraser eller pilokarpin, på grunn av potensielle tilleggseffekter på hjertefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.8). Hvis behandling med Gilenya vurderes hos disse pasientene bør råd fra en kardiolog søkes vedrørende bytte til legemidler som ikke senker hjertefrekvensen eller hensiktsmessig monitorering ved behandlingsstart. Overvåkning minst over natten er anbefalt dersom hjertefrekvenssenkende legemidler ikke kan seponeres.

Farmakokinetisk innvirkning på fingolimod av andre legemidler

Fingolimod metaboliseres hovedsakelig via CYP4F2. Andre enzymer som CYP3A4 kan også bidra til metabolismen, spesielt ved sterk CYP3A4-induksjon. Det forventes ikke at potente hemmere av transporterproteiner påvirker fordelingen av fingolimod. Samtidig administrering av fingolimod og ketokonazol førte til en 1,7 ganger økning i fingolimod- og fingolimodfosfateksponering (AUC) ved hemming av CYP4F2. Forsiktighet bør utvises med legemidler som kan hemme CYP3A4 (proteasehemmere, azol-antimykotika, noen makrolider slik som klaritromycin eller telitromycin).

Samtidig administrering av 600 mg karbamazepin to ganger daglig ved steady state og en enkeltdose med 2 mg fingolimod reduserte AUC for fingolimod og metabolitten med omtrent 40 %. Andre sterke CYP3A4-enzyminduktorer, f.eks. rifampicin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz og johannesurt, kan redusere AUC for fingolimod og metabolitten i tilsvarende grad. Siden dette muligens kan redusere effekten, bør samtidig administrering av disse utføres med forsiktighet. Samtidig bruk av johannesurt anbefales imidlertid ikke (se pkt. 4.4.)

Farmakokinetisk innvirkning på andre legemidler av fingolimod

Det er lite sannsynlig at fingolimod interagerer med substanser som hovedsaklig fjernes av CYP450-enzymmer eller av substrater for de viktigste transporterproteiner.

Samtidig administrering av fingolimod og ciklosporin førte ikke til noen endring i ciklosporineksponering eller fingolimodeksponering. Det forventes derfor ikke at fingolimod endrer farmakokinetikken til legemidler som er substrater for CYP3A4.

Samtidig administrering av fingolimod og orale antikonseptiva (etinyløstradiol og levonorgestrel) førte ikke til endring i eksponering for orale antikonseptiva. Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med p-piller som inneholder progestogener. En effekt av fingolimod på deres eksponering er imidlertid ikke forventet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos kvinner

Før oppstart av behandling hos kvinner i fertil alder, må negativ graviditetstest foreligge, og det bør gis veiledning vedrørende muligheten for alvorlig risiko for fosteret og behovet for sikker prevensjon under behandling med Gilenya. Siden det tar ca. to måneder å eliminere fingolimod fra kroppen etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4), kan den potensielle risikoen for fosteret vedvare og prevensjon bør benyttes i den perioden.

Graviditet

Kvinner bør ikke bli gravide, og aktiv prevensjon er anbefalt under behandling. Seponering av Gilenya er anbefalt dersom en kvinne blir gravid mens hun tar Gilenya.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet inkludert tap av foster og organdefekter, særlig vedvarende truncus arteriosus og ventrikkelseptumdefekt (se pkt. 5.3). Videre er reseptoren som påvirkes av fingolimod (sfingosin 1-fosfat-reseptor) kjent for å være involvert i dannelse av blodårer under embryogenese. Det er svært begrenset med data på bruk av fingolimod hos gravide kvinner.

Det finnes ingen data på effekter av fingolimod på veer og fødsel.

Amming

Fingolimod utskilles i melk hos diegivende dyr under behandling (se pkt. 5.3). Kvinner som får Gilenya, bør ikke amme på grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger av fingolimod hos spedbarn som ammes.

Fertilitet

Data fra prekliniske studier tyder ikke på at fingolimod er forbundet med økt risiko for redusert fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Gilenya har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Svimmelhet eller søvnighet kan imidlertid oppstå ved oppstart av behandling med Gilenya. Ved oppstart av behandling med Gilenya er det anbefalt at pasientene blir observert i en periode på 6 timer (se pkt. 4.4 Bradyarytmi).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetspopulasjonen til Gilenya er hentet fra to fase III, placebokontrollerte, kliniske studier og én fase III, aktivkontrollert, klinisk studie hos pasienter med relapsende-remitterende multipel sklerose. Dette inkluderer totalt 2431 pasienter på Gilenya (0,5 eller 1,25 mg). Studie D2301 (FREEDOMS) var en 2-årig, placebokontrollert, klinisk studie med 854 pasienter behandlet med fingolimod (placebo: 418). Studie D2309 (FREEDOMS II) var en 2-årig, placebokontrollert, klinisk studie hos 728 pasienter med multipel sklerose behandlet med fingolimod (placebo: 355). I de samlede dataene fra disse to studiene var infeksjoner, makulaødem og forbigående atrioventrikulær blokk ved behandlingsoppstart de alvorligste bivirkningene av 0,5 mg Gilenya. De hyppigste bivirkningene (forekomst $\geq 10\%$) av 0,5 mg Gilenya var influensa, sinusitt, hodepine, diaré, ryggsmerte, forhøyede leverenzymmer og hoste. Den bivirkningen som ble hyppigst rapportert med 0,5 mg Gilenya og som førte til behandlingsavbrudd (2,2 %), var forhøyet ALAT. Bivirkningene i studie D2302 (TRANSFORMS), en 1-årig studie med 849 pasienter behandlet med fingolimod og interferon beta-1a som sammenligningspreparat, var generelt de samme som for placebokontrollerte studier, tatt i betraktning forskjellene i studienes varighet.

Bivirkninger rapportert med 0,5 mg Gilenya i studie D2301 (FREEDOMS) og D2309 (FREEDOMS II) er vist under. Frekvensen er definert etter følgende inndelinger: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Liste over bivirkninger i tabellformat

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Svært vanlige:	Influensa Sinusitt
Vanlige:	Herpesvirusinfeksjoner Bronkitt Tinea versicolor
Mindre vanlige:	Pneumoni
Ikke kjent:	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)** Kryptokokkinfeksjoner**

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Vanlige:	Basalcellekarsinom
Mindre vanlige:	Malignt melanom****
Sjeldne:	Lymfom*** Plateepitelkarsinom****
Svært sjeldne:	Kaposi sarkom****
Ikke kjent:	Merkel cellekarsinom***

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige:	Lymfopeni Leukopeni
Mindre vanlige:	Trombocytopeni
Ikke kjent:	Perifert ødem***

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent:	Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert utslett, urtikaria og angioødem ved behandlingsstart***
-------------	---

Psykiatriske lidelser

Vanlige:	Depresjon
Mindre vanlige:	Nedstemthet

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige:	Hodepine
Vanlige:	Svimmelhet Migrene
Sjeldne:	Posterior reversibelt encefalopati syndrom (PRES)*

Øyesykdommer

Vanlige:	Tåkesyn
Mindre vanlige:	Makulaødem

Hjertesykdommer

Vanlige:	Bradykardi Atrioventrikulært blokk
Svært sjeldne:	T-bølgeinversjon***

Karsykdommer

Vanlige:	Hypertensjon
----------	--------------

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært vanlige:	Hoste
Vanlige:	Dyspne

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige:	Diaré
Mindre vanlige:	Kvalme***

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige:	Eksem Hårtap Kløe
----------	-------------------------

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlige:	Ryggsmarter
----------------	-------------

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige:	Asteni
----------	--------

Undersøkelser

Svært vanlige:	Forhøyede leverenzymmer (økt ALAT, gamma-glutamyltransferase, ASAT)
----------------	---

Vanlige:	Økte triglyserider i blodet
----------	-----------------------------

Mindre vanlige:	Redusert antall nøytrofile
-----------------	----------------------------

* Ikke rapportert i studiene FREEDOMS, FREEDOMS II og TRANSFORMS.

Frekvenskategorien er basert på en estimert eksponering på om lag 10 000 pasienter til fingolimod i alle kliniske studier.

** PML og kryptokokkinfeksjoner (inkludert tilfeller av kryptokokkmeningitt) har vært rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

*** Bivirkninger fra spontanrapporter og litteratur

**** Frekvenskategorien og risikovurderingen ble basert på en estimert eksponering av mer enn 24000 pasienter med fingolimod 0,5 mg i alle kliniske studier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

I kliniske studier på multippel sklerose var total hyppighet av infeksjoner (65,1 %) ved 0,5 mg dosen lik placebo. Nedre luftveisinfeksjoner, primært bronkitt og i mindre grad herpes infeksjon og pneumoni var imidlertid vanligere hos pasienter behandlet med Gilenya.

Noen tilfeller av disseminert herpesinfeksjon, inkludert fatale tilfeller, har vært rapportert selv ved dosen på 0,5 mg.

Etter markedsføring har det vært rapportert om tilfeller av infeksjoner med opportunistiske patogener, hvor enkelte har vært dødelige, slik som virale (f. eks. varicella zoster-virus [VZV], John Cunningham-virus [JCV] som resulterte i progressiv multifokal leukoencefalopati, herpes simplex-virus [HSV]), fungale (f.eks. kryptokokker inkludert kryptokokkmeningitt) eller bakterielle (f.eks. atypiske mykobakterier) (se pkt. 4.4).

Makulaødem

I kliniske studier på multippel sklerose oppstod makulaødem hos 0,5 % av pasientene behandlet med den anbefalte dosen på 0,5 mg og 1,1 % av pasientene behandlet med den høyere dosen på 1,25 mg. De fleste tilfellene oppstod innen de første 3-4 månedene med behandling. Noen pasienter fikk tåkesyn eller redusert synsskarphet, mens andre var asymptomatiske og ble diagnostisert i forbindelse med rutinemessige synsundersøkelser. Makulaødem ble generelt forbedret eller forsvant spontant etter seponering av Gilenya. Risikoen for tilbakefall etter gjentatt behandling har ikke blitt evaluert.

Forekomsten av makulaødem er økt hos multippel sklerose-pasienter med tidligere uveitt (17 % med tidligere uveitt vs. 0,6 % hos de som ikke har hatt uveitt). Gilenya har ikke blitt undersøkt hos multippel sklerose-pasienter med diabetes mellitus, en sykdom som er forbundet med økt risiko for makulaødem (se pkt. 4.4). I kliniske studier på nyretransplanterte hvor pasienter med diabetes mellitus var inkludert, resulterte behandling med fingolimod 2,5 mg og 5 mg i 2 ganger økning i forekomsten av makulaødem.

Bradyarytmi

Oppstart av behandling med Gilenya resulterer i en forbigående redusert hjerterefrekvens, og kan også være forbundet med forsinket atrioventrikulær overledning. I multippel sklerose-studier ble maksimal reduksjon av hjerterefrekvensen observert innen 6 timer etter oppstart av behandling, med en reduksjon i gjennomsnittlig hjerterefrekvens på 12-13 slag per minutt for 0,5 mg Gilenya. Hjerterefrekvens under 40 slag per minutt ble sjeldent observert hos pasienter som fikk 0,5 mg Gilenya. Den gjennomsnittlige hjerterefrekvensen gikk tilbake mot baseline i løpet av 1 måneds kronisk behandling. Bradykardi var generelt asymptomatisk, men noen pasienter opplevde milde til moderate symptomer, inkludert hypotensjon, svimmelhet, tretthet (fatigue) og/eller palpitasjoner, som forsvant i løpet av de første 24 timene etter oppstart av behandling (se også pkt. 4.4 og 5.1).

I multippel sklerose-studier ble AV-blokk grad I (forlenget PR-intervall på EKG) observert etter oppstart av behandling hos 4,7 % av pasientene behandlet med 0,5 mg fingolimod, hos 2,8 % av pasientene behandlet med intramuskulær interferon beta-1a, og hos 1,6 % av pasientene behandlet med placebo. AV-blokk grad II ble observert hos færre enn 0,2 % av pasientene behandlet med 0,5 mg Gilenya. Etter markedsføring er isolerte rapporter av forbigående, spontant opphørende komplett AV-blokk blitt observert i løpet av overvåkningsperioden på 6 timer etter den første dosen med Gilenya. Pasientene kom seg igjen spontant. Ledningsforstyrrelsene observert både i kliniske studier og etter markedsføring var typisk forbigående, asymptomatiske og forsvant innen de første 24 timene etter oppstart av behandling. Selv om de fleste pasientene ikke hadde behov for medisinsk intervensjon, fikk en pasient behandlet med 0,5 mg Gilenya isoprenalin for asymptomatisk andre grads Mobitz I atrioventrikulært blokk.

Etter markedsføring har isolerte hendelser med forsinket start, inkludert forbigående asystole og uforklarlig død oppstått innen 24 timer etter første dose. Disse tilfellene er blitt forbundet med samtidig bruk av andre legemidler og/eller preeksisterende sykdom. Årsakssammenhengen mellom disse hendelsene og Gilenya er ukjent.

Blodtrykk

I multippel sklerose-studier ble Gilenya 0,5 mg forbundet med en gjennomsnittlig økning på ca. 3 mmHg i systolisk trykk og ca. 1 mmHg i diastolisk trykk, som intraff ca. 1 måned etter behandlingsstart. Økningen vedvarte utover i behandlingen. Hypertensjon ble rapportert hos 6,5 % av pasientene behandlet med 0,5 mg fingolimod og 3,3 % av pasientene behandlet med placebo. Etter markedsføring har det vært rapportert om tilfeller av hypertensjon i løpet av den første måneden etter behandlingsstart og på den første dagen med behandling som kan kreve behandling med antihypertensive legemidler eller seponering av Gilenya (se pkt. 4.4, Blodtrykkseffekter).

Leverfunksjon

Økning i leverenzymmer er rapportert hos pasienter med multippel sklerose behandlet med Gilenya. I kliniske studier fikk 8,0 % og 1,8 % av pasientene behandlet med 0,5 mg Gilenya en asymptomatisk økning i serumnivåer av ALAT på henholdsvis $\geq 3x$ ULN (øvre normalgrense) og $\geq 5x$ ULN. Gjentatt økning i levertransaminaser har forekommet ved ny behandling hos noen pasienter, noe som støtter en sammenheng med legemidlet. I kliniske studier oppstod transaminaseøkningene når som helst i løpet av behandlingen, selv om majoriteten oppstod i løpet av de første 12 månedene. ALAT-nivået gikk tilbake til normalen i løpet av ca. 2 måneder etter avsluttet behandling med Gilenya. Hos et lite antall pasienter (n=10 for 1,25 mg, n=2 for 0,5 mg) som opplevde økninger i ALAT $\geq 5x$ ULN og som fortsatte behandling med Gilenya, gikk ALAT-nivåene tilbake til normalen i løpet av ca. 5 måneder (se også pkt. 4.4, Leverfunksjon).

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne tilfeller med involvering av nervesystemet forekom i kliniske studier hos pasienter behandlet med fingolimod ved høyere doser (1,25 eller 5,0 mg), inkludert iskemisk eller hemoragisk slag og nevrologiske atypiske sykdommer, som akutt disseminert encefalopati-lignende hendelser (ADEM).

Vaskulære hendelser

Sjeldne tilfeller av perifer arteriell okklusiv sykdom forekom hos pasienter behandlet med fingolimod ved høyere doser (1,25 mg).

Respirasjonssystemet

Mindre doseavhengige reduksjoner i verdier for forsert ekspiratorisk volum (FEV₁) og diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DLCO) ble observert ved behandling med Gilenya. Dette startet etter 1 måned og forble stabilt etter det. Etter 24 måneder var reduksjonen fra baseline-verdier i prosent av predikert FEV₁ 2,7 % for 0,5 mg fingolimod og 1,2 % for placebo. Denne forskjellen ble borte etter at behandlingen ble avsluttet. For DLCO var reduksjonen etter 24 måneder 3,3 % for 0,5 mg fingolimod og 2,7 % for placebo.

Lymfomer

Det har vært tilfeller av lymfom av ulike typer i både kliniske studier og ved bruk etter markedsføring, inkludert et fatalt tilfelle av Epstein-Barr virus (EBV) positivt B-celle-lymfom. Forekomsten av lymfom (B-celle og T-celle) tilfeller var høyere i kliniske studier enn forventet i den generelle populasjonen. Enkelte tilfeller av T-cellelymfom ble også rapportert etter markedsføring.

Hemofagocytisk syndrom

Svært sjeldne tilfeller av hemofagocytisk syndrom (HPS) med fatalt utfall har vært rapportert hos pasienter behandlet med fingolimod i forbindelse med en infeksjon. HPS er en sjelden tilstand som har vært beskrevet i forbindelse med infeksjoner, immunosuppresjon og ulike autoimmune sykdommer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Enkeltdoser opptil 80 ganger anbefalt dose (0,5 mg) ble imidlertid godt tolerert hos friske frivillige. Ved 40 mg rapporterte 5 av 6 pasienter lett tetthet i brystet eller ubehag som var klinisk forenlig med reaktivitet i nedre luftveier.

Fingolimod kan indusere bradykardi ved behandlingsstart. Reduksjon i hjerterefrekvens starter vanligvis innen en time etter inntak av første dose, og reduksjonskurven er brattest innen 6 timer. Den negative kronotrope effekten av Gilenya fortsetter også etter 6 timer og svekkes i økende grad de påfølgende dagene med behandling (se pkt. 4.4 for detaljer). Det har vært rapporter på forsinket atrioventrikulær overledning, med isolerte rapporter på forbigående, spontant opphørende komplett AV-blokk (se pkt. 4.4 og 4.8).

Dersom overdosering representerer første eksponering ovenfor Gilenya, er det viktig å overvåke pasienten med kontinuerlig (sanntid) EKG og måling av hjerterefrekvens og blodtrykk hver time, minst under de første 6 timene (se pkt. 4.4).

I tillegg, dersom hjerterefrekvensen er < 45 slag per minutt etter 6 timer eller dersom EKG ved 6 timer etter første dose viser andregrads eller høyere grads AV-blokk, eller dersom det viser et QTc-intervall ≥ 500 msek, bør overvåkning forlenges minst over natten og inntil symptomene har opphørt. Forekomst av tredjegrads AV-blokk på et hvert tidspunkt bør også medføre forlenget overvåkning inkludert overvåkning over natten.

Hverken dialyse eller plasmautskifting fjerner fingolimod fra kroppen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04AA27

Virkningsmekanisme

Fingolimod er en sfingosin-1-fosfat-reseptormodulator. Fingolimod metaboliseres av sfingosinkinase til den aktive metabolitten fingolimodfosfat. Fingolimodfosfat bindes ved lave nanomolare konsentrasjoner til sfingosin-1-fosfat-reseptor 1 (S1P-reseptor 1) som finnes på lymfocytter, og krysser raskt blod-hjernebarrieren og bindes til S1P-reseptor 1 som finnes på nerveceller i sentralnervesystemet (CNS). Ved å virke som en funksjonell antagonist på S1P-reseptorer på lymfocytter, blokkerer fingolimodfosfat lymfocyttenes evne til å forlate lymfeknuter. Dette skaper en re-distribusjon i stedet for en deplesjon av lymfocytter. Dyrestudier har vist at denne re-distribusjonen reduserer infiltrasjon av patogene lymfocytter, inkludert proinflammatoriske Th17 celler til CNS, hvor de ville blitt involvert i nerveinflammasjon og skade på nervevev. Dyrestudier og *in vitro* eksperimenter indikerer at fingolimod også kan virke via interaksjon med S1P-reseptorer på nerveceller.

Farmakodynamiske effekter

Innen 4-6 timer etter inntak av første dose fingolimod 0,5 mg er antall lymfocytter redusert til ca. 75 % av utgangsnivået i perifert blod. Ved gjentatt daglig dosering vil lymfocyttnivået fortsette å synke over en 2 ukers periode inntil et minimumsnivå på ca. 500 celler/mikroliter eller tilnærmet 30 % av utgangsnivået. Atten prosent av pasientene hadde ved minst ett tilfelle et minimumsnivå på under 200 celler/mikroliter. Et lavt antall lymfocytter opprettholdes ved daglig dosering over lengre tid. Flesteparten av T- og B-lymfocytterne passerer regelmessig gjennom lymfeorganene, og det er i hovedsak disse cellene som påvirkes av fingolimod. Tilnærmet 15-20 % av T-lymfocytterne har en "effector memory" fenotype, celler som er viktige for perifer immunovervåking. Ettersom denne gruppen lymfocytter vanligvis ikke passerer gjennom lymfeorganene vil de heller ikke påvirkes av fingolimod. Etter opphold i fingolimodbehandlingen øker antall perifere lymfocytter innen få dager, og normale nivåer oppnås innen én til to måneder. Kronisk bruk av fingolimod medfører en svak nedgang i antall nøytrofile, til ca. 80 % av utgangsnivået. Monocytter er upåvirket av fingolimod.

Oppstart av fingolimodbehandling forårsaker en forbigående senket hjerterefrekvens og reduksjon i atrioventrikulær overledning (se pkt. 4.4 og 4.8). Den maksimale reduksjonen i hjerterefrekvens ses innen 6 timer etter inntak og 70 % av den negative kronotrope effekten ses den første dagen. Hjerterefrekvensen normaliseres innen én måned ved gjentatt bruk. Den senkede hjerterefrekvensen som forårsakes av fingolimod kan reverseres av parenterale doser med atropin eller isoprenalin. Inhalert salmeterol har også vist seg å ha en beskjeden positiv kronotrop effekt. Oppstart av fingolimodbehandlingen gir en økning av supraventrikulære ekstrasystoler, men det er ingen økt forekomst av atrieflimmer, ventrikelarrytmi eller ektopi. Fingolimodbehandling er heller ikke assosiert med redusert minuttvolum. Hjerterets autonome respons, inkludert døgnvariasjoner av hjerterefrekvens og respons på trening, påvirkes ikke av fingolimodbehandling.

Fingolimodbehandling med en enkelt eller flere doser på 0,5 og 1,25 mg i to uker er ikke assosiert med målbar økning av luftveismotstand, målt ved FEV₁ og forsert ekspiratorisk flow (FEF) 25-75. Enkelt doser med fingolimod \geq 5 mg (10 ganger anbefalt dose) er imidlertid assosiert med en doseavhengig økning av luftveismotstand. Fingolimodbehandling med flere doser på 0,5, 1,25, eller 5 mg er ikke assosiert med svekket oksygenering eller manglende oksygenmetning i forbindelse med trening eller en økt følsomhet for metakolin i luftveiene. Personer som behandles med fingolimod, har en normal bronkodilaterende respons på inhalerte beta-agonister.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Gilenya har blitt vist i to studier der fingolimod-doser på 0,5 mg og 1,25 mg, gitt én gang daglig, hos pasienter med relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS) ble undersøkt. Begge studiene inkluderte pasienter som hadde opplevd \geq 2 angrep de siste 2 årene eller \geq 1 angrep i løpet av foregående år. "Expanded Disability Status Score" (EDSS) var mellom 0 og 5,5. En tredje studie rettet mot den samme pasientgruppen ble gjennomført etter markedsføring av Gilenya.

Studie D2301 (FREEDOMS) var en 2-årig, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie med 1272 pasienter (n=425 på 0,5 mg, 429 på 1,25 mg, 418 på placebo). Medianverdier for karakteristika ved baseline var: alder 37 år, sykdomsvarighet 6,7 år og EDSS 2,0. Resultatene er vist i tabell 1. Det var ingen signifikante forskjeller mellom dosene 0,5 mg og 1,25 mg når det gjaldt endepunktene.

Tabell 1: Studie D2301 (FREEDOMS): Hovedresultater

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliniske endepunkter		
Årlig anfallsrate (primært endepunkt)	0,18**	0,40
Prosentandel pasienter som var anfallsfrie ved 24 måneder	70%**	46%
Andel med sykdomsprogresjon bekreftet ved 3 måneder†	17%	24%
Hazard ratio (95 % KI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
MR-endepunkter		
Median (gjennomsnittlig) antall nye eller forstørrede T2-lesjoner over 24 måneder	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Median (gjennomsnittlig) antall Gd-forsterkede lesjoner ved 24 måneder	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Median (gjennomsnittlig) % endring i hjernevolum over 24 måneder	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Sykdomsprogresjon definert som 1-punkts økning i EDSS bekreftet 3 måneder senere		
** p< 0,001, *p< 0.05 sammenlignet med placebo		
Alle analyser av kliniske endepunkter var ”intent-to-treat”. MR analyser brukte evaluerbare datasett.		

Pasienter som fullførte den 24-måneders lange hovedstudien FREEDOMS kunne delta i en doseblindet forlengelsesstudie (D2301E1) og få fingolimod. Totalt deltok 920 pasienter (n=331 fortsatte med 0,5 mg, 289 fortsatte med 1,25 mg, 155 byttet fra placebo til 0,5 mg og 145 byttet fra placebo til 1,25 mg). Etter 12 måneder (måned 36) var 856 pasienter (93 %) fortsatt med i studien. Mellom måned 24 og 36 var den årlige anfallsfrekvensen (annulised relapse rate, ARR) 0,17 (0,21 i hovedstudien) for pasienter som fikk fingolimod 0,5 mg i hovedstudien og hadde fortsatt med 0,5 mg. ARR for pasienter som byttet fra placebo til fingolimod 0,5 mg var 0,22 (0,42 i hovedstudien).

Lignende resultater ble vist i en replikat 2-årig randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase III-studie av fingolimod på 1083 pasienter (n=358 på 0,5 mg, 370 på 1,25 mg, 355 på placebo) med RRMS (D2309; FREEDOMS 2). Medianverdier for baseline karakteristika var: alder 41 år, sykdomsvarighet 8,9 år, EDSS score 2,5.

Tabell 2: Studie D2309 (FREEDOMS 2): Hovedresultater

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliniske endepunkter		
Årlig anfallsrate (primært endepunkt)	0,21**	0,40
Prosentandel pasienter som var anfallsfrie ved 24 måneder	71,5 %**	52,7 %
Andel med sykdomsprogresjon bekreftet ved 3 måneder†	25 %	29 %
Hazard ratio (95 % KI)	0,83 (0,61, 1,12)	
MR-endepunkter		
Median (gjennomsnittlig) antall nye eller forstørrede T2-lesjoner over 24 måneder	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Median (gjennomsnittlig) antall Gd-forsterkede lesjoner ved 24 måneder	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Median (gjennomsnittlig) % endring i hjernevolum over 24 måneder	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Sykdomsprogresjon definert som 1-punkts økning i EDSS bekreftet 3 måneder senere ** p< 0,001 sammenlignet med placebo Alle analyser av kliniske endepunkter var ”intent-to-treat”. MR-analyser brukte evaluerbare datasett.		

Studie D2302 (TRANSFORMS) var en 1-årig, randomisert, dobbeltblindet, dobbel-”dummy”, aktiv (interferon beta-1a)-kontrollert fase III studie med 1280 pasienter (n=429 på 0,5 mg, 420 på 1,25 mg, 431 på interferon beta-1a, 30 mikrog ved intramuskulær injeksjon en gang ukentlig). Mediane verdier for karakteristika ved baseline var: alder 36 år, sykdomsvarighet 5,9 år og EDSS score 2,0. Resultatene er vist i tabell 3. Det var ingen signifikante forskjeller mellom 0,5 mg og 1,25 mg dosene når det gjaldt endepunktene.

Tabell 3: Studie D2302 (TRANSFORMS): Hovedresultater

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta- 1a, 30 mikrog
Kliniske endepunkter		
Årlig anfallsrate (primært endepunkt)	0,16**	0,33
Prosentandel pasienter som var anfallsfrie ved 12 måneder	83%**	71%
Andel med sykdomsprogresjon bekreftet ved 3 måneder†	6%	8%
Hazard ratio (95% KI)	0,71 (0,42, 1,21)	
MR endepunkter		
Median (gjennomsnitt) antall av nye eller forstørrede T2-lesjoner over 12 måneder	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Median (gjennomsnitt) antall Gd-forsterkede lesjoner over 12 måneder	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Median (gjennomsnitt) %-vis endring i hjernevolum over 12 måneder	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Sykdomsprogresjon definert som 1-punkts økning i EDSS bekreftet 3 måneder senere		
* p< 0,01, **p< 0.001 sammenlignet med interferon beta-1a		
Alle analyser av kliniske endepunkter var ”intent-to-treat”. MR analyser brukte evaluerbare datasett.		

Pasienter som fullførte den 12-måneders lange hovedstudien TRANSFORMS kunne være med i en doseblindet forlengelsesstudie (D2302E1) og få fingolimod. Totalt 1030 pasienter ble med, men 3 av disse pasientene fikk ikke behandling (n=356 fortsatte med 0,5 mg, 330 fortsatte med 1,25 mg, 167 byttet fra interferon beta-1a til 0,5 mg og 174 fra interferon beta-1a til 1,25 mg). Etter 12 måneder (måned 24) var 882 pasienter (86 %) fortsatt med i studien. Mellom måned 12 og 24 var ARR 0,20 (0,19 i hovedstudien) for pasienter som fikk fingolimod 0,5 mg i hovedstudien og fortsatte med 0,5 mg. ARR for pasienter som byttet fra interferon beta-1a til fingolimod 0,5 mg var 0,33 (0,48 i hovedstudien).

Samlede resultater fra studiene D2301 og D2302 viste en konsistent og statistisk signifikant reduksjon i årlig anfallsrate sammenlignet med komparator i subgrupper definert ved kjønn, alder, tidligere behandling av multipel sklerose, sykdomsaktivitet eller funksjonsnivå ved baseline.

Ytterligere analyser av data fra kliniske studier viser konsekvente behandlingseffekter hos svært aktive subgrupper av pasienter med relapsende-remitterende multipel sklerose.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Gilenya i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved multipel sklerose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske data er samlet fra friske frivillige, fra nyretransplanterte pasienter og fra pasienter med multippel sklerose.

Den farmakologisk aktive metabolitten ansvarlig for effekt er fingolimodfosfat.

Absorpsjon

Absorpsjon av fingolimod er langsom (t_{max} etter 12-16 timer) og utstrakt ($\geq 85\%$). Tilsynelatende absolutt oral biotilgjengelighet er 93 % (95 % konfidensintervall: 79-111 %). Steady state blodkonsentrasjon oppnås innen 1 til 2 måneder etter administrasjon én gang daglig og steady state-nivå er tilnærmet 10 ganger høyere enn etter startdose.

Matinntak endrer ikke C_{max} eller eksponering (AUC) for fingolimod. C_{max} for fingolimodfosfat sank svakt med 34 % men AUC var uendret. Gilenya kan derfor tas uavhengig av måltider (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Fingolimod distribueres i stor grad til røde blodceller, med fraksjon i blodceller på 86 %. Fingolimodfosfat har et mindre opptak i blodceller på $< 17\%$. Fingolimod og fingolimodfosfat bindes i stor grad til proteiner ($> 99\%$).

Fingolimod distribueres i utstrakt grad til kroppsvev og har et distribusjonsvolum på rundt 1200 ± 260 liter. En studie med fire friske personer som fikk en intravenøs enkelt dose av en radioiodomerket fingolimodanalog, viste at fingolimod trenger inn i hjernen. I en studie med 13 mannlige pasienter med multippel sklerose som fikk 0,5 mg Gilenya daglig, var gjennomsnittlig mengde fingolimod (og fingolimodfosfat) i ejakulatet ved steady-state ca. 10 000 ganger lavere enn dosen administrert oralt (0,5 mg).

Biotransformasjon

Hos mennesker omdannes fingolimod ved reversibel stereoselektiv fosforylering til den farmakologisk aktive (S)-enantiomeren av fingolimodfosfat. Fingolimod elimineres ved oksidativ biotransformasjon katalysert hovedsaklig via CYP4F2 og muligens andre isoenzymer og deretter fettsyrelignende degradering til inaktive metabolitter. Dannelse av farmakologisk inaktive ikke-polare ceramidanaloger av fingolimod er også observert. Hovedenzymet involvert i metabolismen til fingolimod er delvis identifisert og kan være enten CYP4F2 eller CYP3A4.

Etter en enkelt oral administrering av [^{14}C]-fingolimod, var hovedandelen fingolimod-relaterte komponenter i blod, vurdert ut fra deres bidrag til AUC i forhold til total mengde radiomerkede komponenter opptil 34 dager etter dosering; fingolimod (23 %), fingolimodfosfat (10 %) og inaktive metabolitter (M3 karboksylsyremetabolitt (8 %), M29 ceramidmetabolitt (9 %) og M30 ceramidmetabolitt (7 %)).

Eliminasjon

Clearance av fingolimod fra blod er $6,3 \pm 2,3$ l/t, og gjennomsnittlig terminal halveringstid ($t_{1/2}$) er 6-9 dager. Blodnivåer av fingolimod og fingolimodfosfat sank parallelt i terminal fase, noe som gir tilnærmet lik halveringstid for begge to.

Etter oral administrering utskilles tilnærmet 81 % av dosen langsomt i urin som inaktive metabolitter. Fingolimod og fingolimodfosfat utskilles ikke uendret i urin, men er hovedkomponenter i feces, i en mengde som er mindre enn 2,5 % av hver dose. Etter 34 dager var 89 % av dosen gjenfunnet.

Linearitet

Fingolimod- og fingolimodfosfat-konsentrasjoner øker på en tilsynelatende doseproporsjonal måte etter flere doser på 0,5 mg og 1,25 mg en gang daglig.

Karakteristika i spesielle pasientgrupper

Farmakokinetikken til fingolimod og fingolimodfosfat er ikke forskjellig hos menn og kvinner, hos pasienter med ulik etnisk bakgrunn eller hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Hos personer med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A, B og C) ble det ikke observert noen endringer i C_{max} for fingolimod, men AUC for fingolimod var økt med henholdsvis 12 %, 44 % og 103 %. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), var C_{max} for fingolimodfosfat redusert med 22 % og AUC var ikke vesentlig endret. Farmakokinetikken til fingolimodfosfat ble ikke evaluert hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Tilsynelatende eliminasjonshalveringstid for fingolimod er uendret hos personer med lett nedsatt leverfunksjon, men forlenges med rundt 50 % hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Fingolimod bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3). Fingolimod bør introduseres med forsiktighet hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Klinisk erfaring og farmakokinetisk informasjon fra pasienter over 65 år er imidlertid begrenset. Gilenya bør brukes med forsiktighet hos pasienter fra 65 år og oppover (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Det er begrensede data tilgjengelig fra en nyretransplantasjonsstudie som inkluderte 7 barn over 11 år (studie FTY720A0115). Sammenligning av disse dataene med data for voksne friske frivillige er av begrenset relevans og ingen valide konklusjoner kan trekkes vedrørende farmakokinetiske egenskaper av fingolimod hos barn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den prekliniske sikkerhetsprofilen til fingolimod ble vurdert hos mus, rotter, hunder og aper. Hovedmålorganer var lymfesystemet (lymfopeni, og lymfoid atrofi), lunger (vektøkning, hypertrofi av glatt muskulatur ved bronkioalveolær overgang) og hjerte (negativ kronotrop effekt, økt blodtrykk, perivaskulære endringer og degenerering av myokard) hos flere arter; blodårer (vaskulopati) hos rotter kun ved doser på 0,15 mg/kg og høyere i en 2-årig studie, som representerer tilnærmet en 4 gangers margin i forhold til systemisk eksponering hos mennesker (AUC) ved en daglig dose på 0,5 mg.

Det var ingen bevis for karsinogenitet i en 2-årig studie med rotter ved orale doser av fingolimod opp til maksimal tolererbar dose på 2,5 mg/kg. Dette er tilnærmet en 50 gangers margin i forhold til systemisk eksponering hos mennesker (AUC) ved en dose på 0,5 mg. I en 2-årig studie med mus ble det imidlertid sett en økning i malignt lymfom ved doser på 0,25 mg/kg og høyere. Dette er tilnærmet en 6 gangers margin i forhold til systemisk eksponering hos mennesker (AUC) ved en daglig dose på 0,5 mg.

Fingolimod var verken mutagent eller klastogent i dyrestudier.

Fingolimod hadde ingen effekt på spermantall/motilitet eller på fertilitet hos hann- og hunnrotter opp til høyeste dose som ble testet (10 mg/kg). Dette er tilnærmet en 150 gangers margin i forhold til systemisk eksponering hos mennesker (AUC) ved daglig dose på 0,5 mg.

Fingolimod var teratogent hos rotter når det ble gitt ved doser på 0,1 mg/kg eller høyere. Legemiddeleksponering hos rotter ved denne dosen var tilsvarende den hos pasienter ved terapeutisk dose (0,5 mg). De vanligste føtale viscerale malformasjonene inkluderte vedvarende truncus arteriosus og ventrikulær septumdefekt. Teratogent potensiale hos kaniner kunne ikke bli fullstendig vurdert. En økt embryoføtal mortalitet er imidlertid sett ved doser på 1,5 mg/kg og høyere, og en reduksjon i antall levedyktige fostre samt føtal veksthemming er sett ved 5 mg/kg. Legemiddeleksponering hos kaniner ved disse dosene var tilsvarende den hos pasienter.

Hos rotter var overlevelsen av avkom i F1-generasjonen redusert tidlig i postpartumperioden ved doser som ikke forårsaket maternal toksisitet. Kroppsvekt, utvikling, adferd og fertilitet hos F1 ble imidlertid ikke påvirket av behandling med fingolimod.

Fingolimod ble utskilt i melk hos diegivende dyr under behandling i konsentrasjoner som er 2 - 3 ganger høyere enn de som ble funnet i plasma hos moren. Fingolimod og metabolitter krysset placentabarrieren hos drektige kaniner.

Evaluering av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

En risiko for miljøet grunnet bruk av Gilenya hos pasienter med relapserende multippel sklerose er ikke forventet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselkjerne:

Magnesiumstearat
Mannitol

Kapselskall:

Jernoksid, gult (E172)
Titandioksid (E171)
Gelatin

Trykkfarge:

Skjellakk (E904)
Alkohol, dehydrert
Isopropylalkohol
Butylalkohol
Propylenglykol
Vann, rensset
Ammoniakkoppløsning, sterk
Kaliumhydroksid
Jernoksid, svart (E172)
Jernoksid, gult (E172)
Titandioksid (E171)
Dimetikon

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/PVDC/aluminium inneholdende 7, 28 eller 98 harde kapsler, eller multipakninger inneholdende 84 (3 pakker med 28) harde kapsler.

Perforerte endose blisterpakninger av PVC/PVDC/aluminium inneholdende 7x 1 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/677/001-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. mars 2011

Dato for siste fornyelse: 23. november 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet om opplæringsmaterialet med nasjonale legemiddelmyndigheter.

Etter diskusjon og godkjenning fra nasjonale legemiddelmyndigheter i hvert medlemsland hvor GILENYA er markedsført, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sikre at alle leger som skal forskrive GILENYA ved lansering og etter lansering har mottatt en oppdatert informasjonspakke for leger som inneholder følgende elementer:

- preparatomtalen
- sjekkliste for leger før forskrivning av GILENYA, inkludert informasjon om registeret Pregnancy outcomes Intensive Monitoring Program og Fingolimod Pregnancy Exposure
- pasientkort

Legens sjekkliste skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- **Overvåkningskrav ved behandlingsstart**

Før første dose

- utføre baseline EKG før første dose med GILENYA.
- utføre blodtrykksmåling før første dose med GILENYA.
- utføre leverfunksjonstest før behandlingsstart.
- sørge for at oftalmologisk sjekk utføres før behandlingsstart med GILENYA hos pasienter med diabetes mellitus eller tidligere uveitt.

Inntil 6 timer etter første dose

- overvåke pasienten i 6 timer etter at første dose med GILENYA er gitt, med tanke på tegn og symptomer på bradykardi, inkludert sjekk av puls og blodtrykk hver time. Kontinuerlig (sanntid) EKG-overvåkning anbefales.
- utføre EKG på slutten av overvåkningsperioden på 6 timer

> 6 til 8 timer etter første dose

- dersom, ved 6-timerstidspunktet, hjerterefrekvensen er på laveste verdi siden første dose, forleng hjerterefrekvensovervåkingen med minst 2 timer til og inntil hjerterefrekvensen øker igjen

- **Anbefalinger for gjenoppstart av behandling med GILENYA etter avbrutt behandling**

Samme overvåkning av første dose som ved behandlingsoppstart anbefales når:

- behandlingen avbrytes i én dag eller mer i løpet av de 2 første ukene med behandling
- behandlingen avbrytes i mer enn 7 dager i løpet av 3. og 4. uke med behandling
- behandlingen avbrytes i mer enn 2 uker etter minst 1 måned med behandling

- Anbefalinger for overvåkning over natten etter den første dosen (eller hvis overvåkning av første dose er anbefalt ved gjenoppstart av behandling)

Forleng hjertefrekvensovervåkingen til minst over natten på en helseinstitusjon og til symptomene har opphørt hos pasienter som krever farmakologisk intervensjon i løpet av behandlingsoppstart/-gjenoppstart. Gjenta overvåking som ved første dose etter den andre dosen med GILENYA.

Utvid hjertefrekvensovervåkingen til minst over natten på en helseinstitusjon og til symptomene har opphørt hos pasienter:

- med tredjegrads AV-blokk som forekommer på ethvert tidspunkt.
- hvor følgende forekommer ved 6 timerstidspunktet:
 - hjertefrekvens < 45 slag per minutt.
 - nyoppstått andregrads eller høyere grad av AV-blokk.
 - QTc-intervall \geq 500 msek.
- At GILENYA ikke anbefales hos pasienter med:
 - andregrads Mobitz type II eller høyere grad av AV-blokk
 - syk sinus syndrom
 - sinoatrielt hjertebløkk
 - QTc-forlengelse > 470 msek. (kvinner) eller > 450 msek. (menn)
 - iskemisk hjertesykdom inkludert angina pectoris
 - cerebrovaskulær sykdom
 - tidligere hjerteinfarkt
 - kongestiv hjertesvikt
 - tidligere hjertestans
 - alvorlig søvnapne
 - tidligere symptomatisk bradykardi
 - tidligere gjentagende synkoper
 - ukontrollert hypertensjon

Hvis behandling med GILENYA vurderes hos disse pasientene må den forventede nytteverdien overstige den potensielle risikoen og det må søkes råd fra en kardiolog for å avgjøre passende overvåkning. Forlenget overvåkning minst over natten er anbefalt.

- GILENYA er ikke anbefalt hos pasienter som samtidig tar klasse I eller klasse III antiarytmika.
- GILENYA er ikke anbefalt til pasienter som samtidig tar medisiner som reduserer hjertefrekvensen. Dersom behandling med GILENYA vurderes hos disse pasientene må den forventede nytteverdien overstige den potensielle risikoen og det må søkes råd fra en kardiolog for å bytte til behandling som ikke senker hjertefrekvensen, eller dersom det ikke er mulig, å avgjøre egnet overvåkning. Forlenget overvåkning minst over natten er anbefalt.
- GILENYA reduserer perifert antall lymfocytter i blod. Det er behov for å sjekke pasientens perifere antall lymfocytter (fullstendig blodcelletelling) før oppstart av behandling og å monitorere under behandling med GILENYA.
- GILENYA kan øke risikoen for infeksjoner. Oppstart av behandling bør utsettes hos pasienter med alvorlig aktiv infeksjon til infeksjonen er over. Ved alvorlige infeksjoner bør avbrudd i behandling vurderes. Antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsuppressive behandlinger bør ikke gis samtidig grunnet risiko for additive, systemiske immuneffekter. Av samme årsak bør en avgjørelse om samtidig behandling med kortikosteroider over lengre tid tas etter nøye vurdering.

- Pasientene må instrueres i å informere legen sin umiddelbart ved symptomer på infeksjon under behandling og i opp til to måneder etter behandling med GILENYA.
- Oppfølging vedrørende basalcellekarsinom er anbefalt, med hudeksaminasjon før behandlingsstart og minst hvert år deretter. Pasienter bør bli henvist til en dermatolog hvis mistenkelige lesjoner som potensielt indikerer basalcellekarsinom blir oppdaget.
- Spesifikke anbefalinger vedrørende vaksinerings for pasienter som starter behandling med eller allerede bruker GILENYA.
- Behovet for en fullstendig oftalmologisk undersøkelse 3-4 måneder etter oppstart av behandling med GILENYA for å tidlig oppdage synssvekkelse som følge av legemiddelindusert makulaødem.
- Behovet for oftalmologisk undersøkelse under behandling med GILENYA hos pasienter med diabetes mellitus eller tidligere uveitt.
- Den teratogene risikoen assosiert med GILENYA: viktigheten av å unngå graviditet under behandling med GILENYA og behovet for en negativ graviditetstest før behandlingsstart. Dette bør gjentas med passende intervaller.
- Behovet for å informere fertile kvinner om den alvorlige risikoen for et foster og behovet for å bruke effektiv prevensjon under behandling og i minst to måneder etter avsluttet behandling med GILENYA.
- Behovet for leverfunksjonsovervåkning ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandling med GILENYA og deretter periodevis.
- Behovet for å forsyne pasienter med et pasientkort.

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- At de vil få utført en baseline EKG og blodtrykksmåling før første dose med GILENYA.
- At hjerterefrekvensen må overvåkes i minst 6 timer etter første dose med GILENYA, inkludert sjekk av puls og blodtrykk hver time. De vil kanskje overvåkes med et kontinuerlig EKG de første 6 timene. De vil trenge et EKG ved 6 timer og i noen tilfeller kan overvåkingen involvere et opphold over natten.
- Behovet for å kontakte lege ved behandlingsavbrudd, fordi overvåking av første dose kanskje må gjentas avhengig av varigheten av avbruddet og hvor lenge det er siden behandling med GILENYA ble startet.
- Behovet for å umiddelbart rapportere symptomer som tyder på lav hjerterefrekvens (f. eks. svimmelhet, vertigo, kvalme eller hjertebank) etter første dose med GILENYA.
- GILENYA er ikke anbefalt til pasienter med hjertesykdom eller til de som tar legemidler som reduserer hjerterefrekvensen, og de bør informere alle leger de behandles av om at de bruker GILENYA.
- Tegn og symptomer på infeksjon og behovet for å umiddelbart rapportere disse til forskriveren under og i opp til to måneder etter behandling med GILENYA.

- Behovet for umiddelbart å rapportere symptomer på synssvekkelse til forskriveren under og i opp til to måneder etter avsluttet behandling med GILENYA.
- At GILENYA er teratogent, slik at fertile kvinner må:
 - Ha en negativ graviditetstest.
 - Bruke effektiv prevensjon under og i minst to måneder etter avsluttet behandling med GILENYA.
 - Rapportere enhver (ønsket eller uønsket) graviditet under og to måneder etter avsluttet behandling med GILENYA umiddelbart til forskriveren.
- Behovet for en leverfunksjonstest før behandlingsstart og sjekk av leverfunksjonen ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandling med GILENYA og deretter periodevis.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Utføre en prospektiv kohortstudie for å undersøke forekomst av kardiovaskulære bivirkninger hos pasienter som starter behandling med GILENYA for relapserende-remitterende multippel sklerose, basert på en protokoll som er godkjent av CHMP.	Endelig studierapport innen 15. desember 2020

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,5 mg harde kapsler
Fingolimod

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En kapsel inneholder 0,5 mg fingolimod (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 harde kapsler
98 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/677/005	28 kapsler
EU/1/11/677/006	98 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

GILENYA 0,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING - ETUI

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,5 mg harde kapsler
Fingolimod

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En kapsel inneholder 0,5 mg fingolimod (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 harde kapsler
28 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

For å åpne: Dra i flik 2 mens du trykker hardt på flik 1.

Uke
Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEILLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/677/002	7 kapsler
EU/1/11/677/003	28 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

GILENYA 0,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING INNEHOLDENDE ETUIER (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,5 mg harde kapsler
Fingolimod

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En kapsel inneholder 0,5 mg fingolimod (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning inneholdende 84 (3 pakker à 28) harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/677/004 84 kapsler (3 pakker à 28)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

GILENYA 0,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

INNERKARTONG FOR MULTIPAKNING – ETUI (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,5 mg harde kapsler
Fingolimod

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En kapsel inneholder 0,5 mg fingolimod (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 harde kapsler
Del av multipakning bestående av 3 esker, hver inneholdende 28 harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

For å åpne: Dra i flik 2 mens du trykker hardt på flik 1.

Uke
Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/677/004 84 kapsler (3 pakker à 28)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

GILENYA 0,5 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING INNEHOLDENDE ENDOSE BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,5 mg harde kapsler
Fingolimod

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En kapsel inneholder 0,5 mg fingolimod (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 x 1 hard kapsel

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/677/001 7 x 1 hard kapsel

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

GILENYA 0,5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERE FOR ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,5 mg harde kapsler
Fingolimod

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERE FOR ETUI

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,5 mg

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

ENDOSE-BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,5 mg harde kapsler
Fingolimod

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

GILENYA 0,5 mg harde kapsler fingolimod

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Gilenya er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Gilenya
3. Hvordan du bruker Gilenya
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Gilenya
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Gilenya er og hva det brukes mot

Hva Gilenya er

Virkestoffet i Gilenya er fingolimod.

Hva Gilenya brukes for

Gilenya brukes hos voksne til behandling av attackvis multippel sklerose (MS) med tilbakefall, mer spesifikt hos:

Pasienter som ikke har reagert på tidligere behandling mot MS
eller

Pasienter som har rask utvikling av alvorlig MS.

Gilenya kurerer ikke MS, men det kan hjelpe til å redusere antall angrep, og bremse utviklingen av fysisk funksjonssvikt grunnet MS.

Hva er multippel sklerose

MS er en langsiktig sykdom som påvirker sentralnervesystemet (CNS), som består av hjernen og ryggmargen. Ved MS ødelegger betennelse isolasjonslaget (kalt myelin) rundt nervetråder i CNS og hindrer nervene i å jobbe slik de skal. Dette kalles demyelinisering.

Attackvis MS med tilbakefall er karakterisert av gjentatte anfall (tilbakefall) med symptomer fra nervesystemet som tyder på en betennelse i CNS. Symptomene varierer fra pasient til pasient, men involverer typisk gangvansker, nummenhet, synsproblemer eller balanseforstyrrelser. Symptomene på et anfall kan forsvinne fullstendig når anfallene er over, men noen problemer kan vedvare.

Hvordan Gilenya virker

Gilenya hjelper til å beskytte mot immunsystemets angrep på CNS ved å påvirke de hvite blodcellenes (lymfocytters) evne til å bevege seg fritt i kroppen, og ved å hindre at de når hjernen og ryggmargen. Dette begrenser nerveskade forårsaket av MS. Gilenya reduserer også noen av kroppens immunreaksjoner.

2. Hva du må vite før du bruker Gilenya

Bruk ikke Gilenya

- dersom du har **nedsatt immunforsvar** (på grunn av immunsviktsyndrom, sykdom eller legemidler som undertrykker immunsystemet)
- dersom du har en **alvorlig aktiv infeksjon eller aktiv kronisk infeksjon** slik som hepatitt eller tuberkulose
- dersom du har **aktiv kreft**
- dersom du har **alvorlige leverproblemer**
- **dersom du i de siste 6 månedene har hatt hjerteinfarkt, angina, hjerneslag eller varsel om hjerneslag eller visse typer hjertesvikt.**
- dersom du har visse typer **uregelmessige eller unormale hjerteslag** (arytmi), inkludert pasienter der elektrokardiogrammet (EKG) viser langvarig QT-intervall før Gilenya startes.
- **dersom du plages av symptomer på langsom hjerterefrekvens (f. eks. svimmelhet, kvalme eller hjertebank).**
- **dersom du tar eller nylig har tatt legemidler for uregelmessig hjerterytme** som kinidin, disopyramid, amiodaron eller sotalol.
- **dersom du er allergisk** overfor fingolimod eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Dersom dette gjelder deg, **fortell det til legen din og ikke ta Gilenya.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Gilenya:

- **dersom du har hatt tette blodårer i hjertet.**
- **dersom du har alvorlige pusteproblemer når du sover (alvorlig søvnapné).**
- **dersom du er blitt fortalt at du har unormalt elektrokardiogram (EKG).**
- **dersom du tar eller nylig har tatt legemidler som senker hjerterefrekvensen din** (som betablokkere, verapamil, diltiazem eller ivabradin, digoksin, antikolinesterasemidler eller pilokarpin).
- **dersom du har hatt plutselig bevissthetstap eller besvimelse (synkope).**
- **dersom du planlegger å bli vaksinert.**
- **dersom du aldri har hatt vannkopper.**
- **dersom du har eller har hatt synsforstyrrelser** eller andre tegn til hevelse i det sentrale synsfeltet (makula) bak øyet (en tilstand som kalles makulaødem, se under), betennelse eller infeksjon i øyet (uveitt), **eller dersom du har diabetes** (som kan forårsake øyeproblemer).
- **dersom du har leverproblemer.**
- dersom du **har høyt blodtrykk som ikke kan kontrolleres med legemidler.**
- dersom du har **alvorlige lungeproblemer** eller røykhoste

Dersom dette gjelder deg, **fortell det til legen din før du tar Gilenya.**

Langsom hjerterefrekvens (bradykardi) og uregelmessige hjerteslag: I starten av behandlingen fører Gilenya til reduksjon av hjerterefrekvensen. Som et resultat kan du føle deg svimmel eller trøtt, bli mer bevisst på egne hjerteslag eller blodtrykket ditt kan falle. **Fortell det til legen din dersom disse effektene er tydelige, siden du kan trenge behandling umiddelbart.** Gilenya kan også føre til uregelmessige hjerteslag, spesielt etter den første dosen. Uregelmessige hjerteslag går vanligvis tilbake til normalt på mindre enn en dag. Redusert hjerterefrekvens går vanligvis tilbake til normalt innen en måned.

Legen vil spørre deg om å bli værende på legens kontor eller klinikk i minst 6 timer, med måling av hjertefrekvens og blodtrykk hver time, etter at du har tatt første dose med Gilenya slik at nødvendige forholdsregler kan bli tatt i tilfelle bivirkninger oppstår ved behandlingsstart. Elektrokardiogram (EKG) skal tas før oppstart av behandling og 6 timer etter første dose av Gilenya. Legen kan også overvåke elektrokardiogrammet ditt sammenhengende i løpet av denne tiden. Hvis du etter 6 timer har veldig langsom hjerterytme eller synkende hjerterytme, eller hvis elektrokardiogrammet viser uregelmessigheter, kan det være nødvendig å overvåke deg i en lengre periode (minst 2 timer til og kanskje over natten) inntil dette har opphørt. Det samme kan gjelde dersom du gjenopptar behandlingen med Gilenya etter en pause i behandlingen, avhengig av hvor lang pausen var og hvor lenge du hadde brukt Gilenya før pausen.

Dersom du har, eller har økt risiko for uregelmessige eller unormale hjerteslag, dersom ditt elektrokardiogram er unormalt, eller du har hjertesykdom eller hjertesvikt, kan det hende at Gilenya ikke er egnet for deg.

Dersom du tidligere har opplevd plutselig bevissthetstap eller redusert hjerterytme, kan det hende Gilenya ikke er egnet for deg. Du vil bli vurdert av en kardiolog (hjertespesialist) for råd om hvordan du skal starte opp behandling med Gilenya, inkludert overvåkning over natten.

Dersom du tar legemidler som kan redusere hjerterytmen din, kan det hende Gilenya ikke er egnet for deg. Det kan være nødvendig at du vurderes av en kardiolog, som vil sjekke om du kan bytte til alternative legemidler som ikke reduserer hjerterytmen, for å tillate behandling med Gilenya. Dersom et slikt bytte ikke er mulig, vil kardiologen gi råd om hvordan du skal starte opp behandlingen med Gilenya, inkludert overvåkning over natten.

Dersom du aldri har hatt vannkopper: Dersom du aldri har hatt vannkopper, vil legen din kontrollere din immunitet mot viruset som forårsaker vannkopper (varicella zoster-virus). Dersom du ikke er beskyttet mot viruset, kan du ha behov for vaksinerings før du starter behandling med Gilenya. I dette tilfellet vil legen din utsette behandlingsstart med Gilenya til en måned etter at full vaksinasjon er gjennomført.

Infeksjoner: Gilenya reduserer antall hvite blodceller (spesielt antallet lymfocytter). Hvite blodceller bekjemper infeksjon. Mens du tar Gilenya (og opptil 2 måneder etter at du har sluttet å ta det) kan du lettere få infeksjoner. Enhver infeksjon som du allerede har, kan bli verre. Infeksjoner kan være alvorlige og livstruende. Kontakt legen din umiddelbart dersom du tror du har en infeksjon, har feber, føler at du har influensa, eller har hodepine sammen med stiv nakke, ømfintlighet for lys, kvalme, og/eller forvirring (dette kan være forårsaket av en soppinfeksjon og kan være tegn på hjernehinnebetennelse). Snakk med legen din så raskt som mulig, fordi det kan være alvorlig og livstruende, hvis du synes at din MS blir verre (f.eks. svakhet eller synsforstyrrelser) eller hvis du legger merke til nye symptomer. Dette kan være symptomer på en sjelden hjernesykdom forårsaket av en infeksjon som heter progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML er en alvorlig tilstand som kan føre til kraftig funksjonshemming eller død.

Makulaødem: Dersom du har eller har hatt synsforstyrrelser eller andre tegn til hevelse i det sentrale synsfeltet (makula) bak øyet, betennelse eller infeksjon i øyet (uveitt) eller diabetes, kan legen din ønske at du gjennomgår en øyeundersøkelse før du starter med Gilenya.

Legen din vil kanskje at du skal gjennomgå en øyeundersøkelse 3 til 4 måneder etter at du har startet behandling med Gilenya.

Makula er et lite område i netthinnen i bakre del av øyet som gjør at du kan se former, farger og detaljer klart og tydelig. Gilenya kan føre til hevelse i makula, en tilstand som kalles makulaødem. Hevelsen oppstår vanligvis i de første 4 månedene av behandling med Gilenya.

Sjansen for at du utvikler makulaødem er større dersom du har **diabetes** eller har hatt en betennelse i øyet som kalles uveitt. I disse tilfellene vil legen din at du skal gå til jevnlig øyeundersøkelser for å oppdage makulaødem.

Snakk med legen din før du fortsetter behandlingen med Gilenya hvis du har hatt makulaødem.

Makulaødem kan føre til noen av de samme synssymptomene som et MS-attakk (optisk nevritt). I begynnelsen trenger det ikke å være noen symptomer. Pass på å fortelle legen din om enhver forandring i synet ditt. Legen din kan ønske at du gjennomgår en øyeundersøkelse, spesielt dersom:

- synsfeltet ditt blir uklart eller har skygger;
- du utvikler en blind flekk i synsfeltet ditt;
- du har problemer med å se farger eller små detaljer.

Leverfunksjonstester: Dersom du har alvorlige leverproblemer, skal du ikke bruke Gilenya. Gilenya kan påvirke leverfunksjonen din. Du vil sannsynligvis ikke merke noen symptomer, men dersom du opplever gulhet i huden eller i det hvite i øynene, unormalt mørk urin eller uforklarlig kvalme eller oppkast, **fortell det til legen din umiddelbart.**

Dersom du får noen av disse symptomene etter at du har startet med Gilenya, **fortell det til legen din umiddelbart.**

Under de første tolv månedene med behandling vil legen din ordinere blodprøver for å overvåke leverfunksjonen din. Dersom testresultatene tyder på at du har problemer med leveren, kan det hende du må avbryte behandlingen med Gilenya.

Høyt blodtrykk

Fordi Gilenya forårsaker en svak økning i blodtrykk, kan legen din ønske å jevnlig sjekke blodtrykket ditt.

Lungeproblemer

Gilenya har en svak effekt på lungefunksjonen. Pasienter med alvorlige lungeproblemer eller med røykhoste kan ha en høyere sjanse for å utvikle bivirkninger.

Blodtelling

Ønsket effekt av Gilenya-behandling er å redusere mengden hvite blodceller i blodet ditt. Dette vil vanligvis gå tilbake til normalt innen 2 måneder etter avsluttet behandling. Fortell legen at du bruker Gilenya dersom du trenger å ta noen blodprøver. Hvis ikke kan det være umulig for legen å forstå resultatet av testene, og for visse typer blodprøver må legen din ta mer blod enn vanlig.

Før du starter med Gilenya vil legen din bekrefte om du har nok hvite blodceller i blodet, og han/hun kan ønske å gjenta en regelmessig sjekk. Dersom du ikke har nok hvite blodceller, kan det hende du må avbryte behandlingen med Gilenya.

Posterior reversibelt encefalopati syndrom (PRES)

En tilstand kalt posterior reversibelt encefalopati syndrom (PRES) er ved sjeldne tilfeller rapportert hos MS-pasienter behandlet med Gilenya. Symptomer kan inkludere plutselig sterk hodepine, forvirring, anfall og synsforstyrrelser. Snakk med legen din så raskt som mulig hvis du opplever noen av disse symptomene under behandlingen med Gilenya, fordi det kan være alvorlig.

Hudkreft

Hudkreft har vært rapportert hos MS-pasienter som har fått behandling med Gilenya. Snakk med legen din så raskt som mulig dersom du oppdager kuler i huden (f.eks. skinnende perleaktige kuler), flekker eller åpne sår som ikke gror på noen uker. Symptomer på hudkreft kan inkludere unormal vekst eller endringer i hudvev (f. eks. uvanlige føflekker) med endring i farge, form eller størrelse over tid. Før du starter med Gilenya, må du få huden undersøkt for kuler. Legen din vil også gjøre regelmessige hudundersøkelser i løpet av behandlingen med Gilenya. Dersom du opplever problemer med huden din vil legen din kanskje henvise deg til en hudlege, som deretter vil avgjøre om du bør undersøkes regelmessig.

Eksponering for solen og beskyttelse mot solen: Fingolimod svekker immunforsvaret ditt. Dette øker risikoen din for å utvikle kreft, særlig hudkreft. Du bør redusere din eksponering for sol og UV-stråler ved:

- å kle deg i egnet beskyttende klær.
- å regelmessig påføre solkrem med høy grad av UV-beskyttelse.

Eldre

Det er begrenset erfaring med Gilenya hos eldre pasienter (over 65 år). Snakk med legen din dersom du er bekymret.

Barn og ungdom

Gilenya skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år og har ikke blitt undersøkt hos MS-pasienter under 18 år.

Andre legemidler og Gilenya

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Fortell det til legen din dersom du tar noen av følgende legemidler:

- **Legemidler som undertrykker eller forandrer immunsystemet, inkludert andre legemidler som brukes til å behandle MS**, slik som betainterferon, glatirameracetat, natalizumab, mitoksantron, teriflunomid, dimetylfumarat eller alemtuzumab. Du må ikke bruke Gilenya sammen med slike legemidler, da de kan forsterke effekten på immunsystemet (se også ”Bruk ikke Gilenya”).
- **Kortikosteroider**, grunnet en mulig tilleggseffekt på immunsystemet.
- **Vaksiner**. Rådfør deg med legen din først hvis du trenger å ta en vaksine. Under og opptil 2 måneder etter behandling med Gilenya er det visse typer vaksiner (levende svekkede vaksiner) du ikke bør få, da de kan utløse infeksjoner som de egentlig skulle beskytte mot. Andre vaksiner vil kanskje ikke virke så bra som vanlig dersom de gis i denne perioden.
- **Legemidler som reduserer hjerteslagene** (f.eks. betablokkere, slik som atenolol). Bruk av Gilenya sammen med slike legemidler kan forsterke effekten på hjerteslagene de første dagene etter start med Gilenya.
- **Legemidler mot uregelmessige hjerteslag**, slik som kinidin, disopyramid, amiodaron eller sotalol. Legen din kan velge å ikke forskrive Gilenya dersom du tar slike legemidler fordi de kan forsterke effekten på uregelmessige hjerteslag.
- **Andre legemidler:**
 - proteasehemmere, antiinfektiva slik som ketokonazol, azol-antimykotika, klaritromycin eller telitromycin.
 - karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz eller johannesurt (mulig risiko for redusert effekt av Gilenya).

Graviditet og amming

Før du starter behandling med Gilenya kan legen din be deg ta en graviditetstest for å være sikker på at du ikke er gravid. Du skal unngå å bli gravid mens du tar Gilenya og i to måneder etter at du har sluttet å ta det fordi det er en økt risiko for å skade fosteret/det nyfødte barnet. Snakk med legen din om sikker prevensjon som du skal bruke under behandling og i 2 måneder etter avsluttet behandling.

Slutt å bruke legemidlet og fortell det til legen din umiddelbart dersom du blir gravid mens du tar Gilenya. Du og legen din vil bestemme hva som er best for deg og barnet ditt.

Du skal ikke amme mens du tar Gilenya. Gilenya kan gå over i morsmelk og det er en risiko for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

Kjøring og bruk av maskiner

Legen din vil fortelle deg om du kan kjøre og bruke maskiner når du har denne sykdommen. Det forventes ikke at Gilenya har noen påvirkning på din evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

Ved oppstart av behandling må du imidlertid være på legens kontor eller klinikk i 6 timer etter at du har tatt den første dosen med Gilenya. Evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner kan bli svekket i og muligens etter denne tidsperioden.

3. Hvordan du bruker Gilenya

Behandling med Gilenya vil følges opp av en lege med erfaring i behandling av multipel sklerose.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Dosen er én kapsel daglig. Ta Gilenya én gang daglig sammen med et glass vann. Gilenya kan tas med eller uten mat.

Ved å ta Gilenya på samme tid hver dag vil det hjelpe deg til å huske å ta medisinen din.

Ikke ta mer enn anbefalt dose.

Legen din kan bytte direkte fra betainterferon, glatirameracetat eller dimetylfumarat til Gilenya dersom det ikke er tegn til noe unormalt grunnet din tidligere behandling. Det kan hende at legen din vil ta en blodprøve for å utelukke at noe er unormalt. Etter at du har stoppet med natalizumab kan det hende du må vente i 2-3 måneder før du starter behandling med Gilenya. Når du bytter fra teriflunomid, kan legen din råde deg til å vente en bestemt tid eller gjennomgå en behandling som gjør at teriflunomid fjernes raskere fra kroppen. Dersom du har blitt behandlet med alemtuzumab, er en grundig vurdering og diskusjon med legen din nødvendig for å avgjøre om Gilenya er egnet for deg.

Snakk med lege eller apotek dersom du har spørsmål om hvor lenge du skal ta Gilenya.

Dersom du tar for mye av Gilenya

Dersom du har tatt for mye Gilenya skal du kontakte legen din umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Gilenya

Dersom du har brukt Gilenya i mindre enn 1 måned og du glemmer å ta 1 dose en hel dag, kontakt legen din før du tar neste dose. Legen din kan bestemme seg for å holde deg under observasjon når du tar neste dose.

Dersom du har brukt Gilenya i minst 1 måned og har glemt å ta behandlingen i mer enn 2 uker, kontakt legen din før du tar neste dose. Legen din kan bestemme seg for å holde deg under observasjon når du tar neste dose. Dersom du har glemt å ta behandlingen i opptil 2 uker, kan du imidlertid ta neste dose som planlagt.

Ta aldri en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Gilenya

Ikke stopp å ta Gilenya eller endre dosen din uten å snakke med legen din først.

Gilenya vil være i kroppen din i opptil 2 måneder etter at du har sluttet å ta det. Antallet hvite blodceller (antall lymfocytter) kan også forbli lavt i denne tiden og bivirkningene beskrevet i dette pakningsvedlegget kan fremdeles opptre. Etter at du har sluttet å bruke Gilenya, må du vente i 6-8 uker før du starter opp ny MS-behandling.

Dersom du må gjenoppta Gilenya mer enn 2 uker etter at du har sluttet å ta det, kan effekten på hjertefrekvensen som normalt ses når behandlingen startes første gang, inntreffe på nytt og du må overvåkes på legens kontor eller en klinikk for gjenopptak av behandlingen. Du må ikke gjenoppta Gilenya etter å ha stanset behandlingen i mer enn to uker, uten å søke råd fra legen din.

Legen din vil avgjøre om og hvordan du må følges opp etter at du har stoppet med Gilenya

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være eller kan bli alvorlige

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- hoste med slim, ubehag i brystet, feber (tegn på lungesykdom)
- herpes virus-infeksjon (helvetesild eller herpes zoster) med symptomer som blemmer, brennende følelse, kløe eller smerter i huden, vanligvis på overkroppen eller i ansiktet. Andre symptomer kan være feber og svakhet i tidlig stadium av infeksjon, etterfulgt av nummenhet, kløe eller røde flekker med sterke smerter
- langsomme hjerteslag (bradykardi), uregelmessige hjerteslag
- en type hudkreft som kalles basalcellekarsinom som ofte ser ut som perleaktige kuler, selv om det også kan se annerledes ut.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- lungebetennelse med symptomer som feber, hoste, pustevansker
- makulaødem (hevelse i det sentrale synsfeltet i netthinnen bak øyet) med symptomer som skygger eller blind flekk i synets senter, tåkesyn, problemer med å se farger eller detaljer
- Reduksjon av antall blodplater, noe som øker risikoen for blødninger eller blodutredelser
- Malignt melanom (en type hudkreft som vanligvis utvikles fra en unormal føflekk). Mulige tegn på melanom inkluderer føflekker som kan skifte størrelse, form, høyde eller farge over tid, eller nye føflekker. Føflekkene kan klø, blød eller danne sår.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- en tilstand kalt posterior reversibelt encefalopati syndrom (PRES). Symptomer kan inkludere plutselig alvorlig hodepine, forvirring, kramper og/eller synsforstyrrelser.
- lymfom (en type kreft i lymfesystemet).
- Plateepitelkarsinom: en type hudkreft som kan fremstå som en fast rød knute, et sår med skorpe eller et nytt sår på et eksisterende arr.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- unormalt elektrokardiogram (T-bølgeinversjon).
- Svulst relatert til infeksjon av humant herpes virus 8 (Kaposi sarkom).

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- allergiske reaksjoner, inkludert symptomer som utslett eller kløende elveblest, opphovning av lepper, tunge eller ansikt som er mest sannsynlig den dagen du starter behandling med Gilenya.
- risiko for en sjelden hjerneinfeksjon som heter progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Symptomene på PML kan ligne gjenoppblussing av MS. Det kan også oppstå symptomer som du kanskje ikke er klar over selv, som endringer i humør eller atferd, hukommelsessvikt, tale og kommunikasjonsvansker, som det kan være nødvendig at legen din undersøker nærmere for å utelukke PML. Det er derfor veldig viktig at du snakker med legen din så raskt som mulig hvis du tror at din MS blir verre, eller hvis du eller dine nærmeste legger merke til nye eller uvanlige symptomer.
- Kryptokokkinfeksjoner (en type soppinfeksjon), inkludert kryptokokkmeningitt (hjernehinnebetennelse forårsaket av sopp) med symptomer som hodepine ledsaget av stiv nakke, lysfølsomhet, kvalme og/eller forvirring.
- Merkel cellekarsinom (en type hudkreft). Mulige tegn på Merkel cellekarsinom inkluderer kjøttfarget eller blåaktig-rød, smertefri knute, ofte i ansiktet, hode eller nakke. Merkel cellekarsinom kan også fremstå som en fast smertefri knute eller masse. Langvarig eksponering for solen og et svakt immunsystem kan påvirke risikoen for å utvikle Merkel cellekarsinom.

Fortell det til legen din umiddelbart dersom du opplever noen av disse bivirkningene.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- infeksjon med influensavirus med symptomer som trøtthet, forkjølelse, sår hals, verkende smerte i ledd eller muskler, feber
- følelse av trykk eller smerter i kinn eller panne (sinusitt)
- hodepine
- diaré
- ryggsmarter
- blodprøver som viser høye nivåer av leverenzymmer
- hoste

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- ringorm, en soppinfeksjon som angriper huden (tinea versicolor)
- svimmelhet
- kraftig hodepine, ofte med kvalme, oppkast og lysfølsomhet (migrene)
- lave nivåer av hvite blodceller (lymfocytter, leukocytter)
- svakhet
- kløende, rødt, brennende utslett (eksem)
- kløe
- økt nivå av fettstoffer (triglyserider) i blodet
- hårtap
- pustevansker
- depresjon
- tåkesyn (se også avsnittet vedrørende makulaødem under ”Noen bivirkninger kan være eller kan bli alvorlige”)
- høyt blodtrykk (Gilenya kan forårsake en svak økning i blodtrykket)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- lave nivåer av visse hvite blodceller (nøytrofiler)
- senket stemningsleie (nedstemthet)
- kvalme

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- blodåresykdommer
- sykdommer i nervesystemet
- kreft i lymfesystemet (lymfom)

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- perifere hevelser

Fortell det til legen din dersom noen av disse bivirkningene blir sterke.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Gilenya

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter ”Utløpsdato”/”EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Ikke bruk pakninger som er skadet eller viser tegn til forringelse.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Gilenya

- Virkestoff er fingolimod. Hver kapsel inneholder 0,5 mg fingolimod (som hydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er:
Kapselkjerne: magnesiumstearat, mannitol
Kapselskall: Gult jernoksid (E172), titandioksid (E171), gelatin
Trykkfarge: Skjellakk (E904), dehydrert alkohol, isopropylalkohol, butylalkohol, propylenglykol, rensset vann, sterk ammoniakkløsning, kaliumhydroksid, svart jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), titandioksid (E171), dimetikon.

Hvordan Gilenya ser ut og innholdet i pakningen

Gilenya 0,5 mg harde kapsler har hvit, ugjennomsiktig bunn og lysegul, ugjennomsiktig topp. ”FTY0.5mg” er trykket på toppen med svart skrift og to bånd er trykket på bunnen med gul skrift.

Gilenya er tilgjengelig i pakninger inneholdende 7, 28 eller 98 kapsler eller i multipakninger inneholdende 84 kapsler (3 pakker med 28 kapsler). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.