

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Gilenya 0,25 mg kemény kapszula

Gilenya 0,5 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Gilenya 0,25 mg kemény kapszula

0,25 mg fingolimod 0,25 mg kemény kapszulánként (hidroklorid formájában).

Gilenya 0,5 mg kemény kapszula

0,5 mg fingolimod 0,5 mg kemény kapszulánként (hidroklorid formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

Gilenya 0,25 mg kemény kapszula

Egy 16 mm-es átlátszatlan kapszula, melynek felső és alsó része csontszínű; a kapszula felső része sugárirányú fekete „FTY 0.25mg” felirattal és alsó része sugárirányú fekete sávval van ellátva.

Gilenya 0,5 mg kemény kapszula

Egy 16 mm-es átlátszatlan kapszula, melynek felső része világossárga, alsó része fehér; a kapszula felső része fekete „FTY0.5 mg” felirattal és alsó része két, sárga tintával nyomott sugárirányú sávval van ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Gilenya betegségmódosító kezelésként önmagában javallott nagyon aktív relapszáló-remittáló sclerosis multiplex kezelésére a következő felnőtt és 10 éves vagy annál idősebb gyermekgyógyászati betegcsoportokban:

- azon betegeknél, akiknél legalább egy teljes és megfelelő betegségmódosító terápiával történt kezelés ellenére a betegség nagyon aktív (a kivételekről is a kiürülési időkről lásd a 4.4 és az 5.1 pontot)
- vagy
- azon betegeknél, akiknél a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex gyorsan súlyosbodik, azaz 2 vagy több funkcióvesztést okozó relapszus fordult elő egy év alatt, és 1 vagy több gadolínium-dúsulással járó lézió volt az agyi MRI-n, vagy jelentős növekedés volt a T2 léziókban a legutóbbi MRI-hez képest.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a sclerosis multiplexben tapasztalattal rendelkező orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Felnőtteknél a Gilenya javasolt adagja naponta egyszer egy 0,5 mg-os kapszula, szájon át bevéve.

Gyermekgyógyászati betegeknél (10 éves vagy annál idősebb) a javasolt adag a testsúlytól függ:

- ≤ 40 kg testsúlyú gyermekgyógyászati betegek: naponta egyszer egy 0,25 mg-os kapszula, szájon át bevéve.
- > 40 kg testsúlyú gyermekgyógyászati betegek: naponta egyszer egy 0,5 mg-os kapszula, szájon át bevéve.

Azokat a gyermekgyógyászati betegeket, akik a kezelést 0,25 mg-os kapszulával kezdik, majd azt követően a stabil testsúlyuk 40 kg fölé nő, át kell állítani a 0,5 mg-os kapszulára.

A naponta 0,25 mg-ról 0,5 mg-ra történő átállítás során az első adag bevételekor javasolt a kezelés megkezdésekor alkalmazott monitorozást elvégezni.

A Gilenya bevehető étellel vagy anélkül is.

A kapszulákat mindig egészben kell lenyelni, nem szabad kinyitni.

Az első dózis esetén ugyanaz a monitorozás javasolt, mint a kezelés elkezdésekor, ha a kezelést az alábbiak szerint megszakították:

- 1 vagy több nap a kezelés első 2 hete alatt.
- több mint 7 nap a kezelés 3. és 4. hete alatt.
- több mint 2 hét, egyhónapos kezelés után.

Ha a kezelés félbeszakítása a fentieknél rövidebb ideig tart, akkor a kezelést a következő adaggal a tervezett szerint kell folytatni (lásd 4.4 pont).

Speciális populációk

Idős populáció

A Gilenya-t a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó kevés adat miatt a 65 éves és idősebb betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Beszűkült veseműködés

A Gilenya-t a sclerosis multiplex miatt végzett pivótális vizsgálatokban beszűkült veseműködésű betegeknél nem vizsgálták. A klinikai farmakológiai vizsgálatok alapján az enyhe - súlyos fokban beszűkült veseműködésű betegeknél a dózis módosítása nem szükséges.

Beszűkült májműködés

A Gilenya-t a súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél (Child-Pugh C stádium) tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont). Noha az enyhén - közepes fokban beszűkült májműködésű betegeknél a dózis módosítása nem szükséges, a kezelés elkezdésekor ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Diabeteses betegek

A Gilenya-t egyidejűleg diabetes mellitusban is szenvedő, sclerosis multiplexes betegeknél nem vizsgálták. A macula oedema kockázatának potenciális emelkedése miatt a Gilenya-t ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél a macula oedema felismerése érdekében rendszeresen szemészeti vizsgálatot kell végezni.

Gyermekek és serdülők

A Gilenya biztonságosságát és hatásosságát 10 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A 10–12 év közötti gyermekek esetében nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

Ez a gyógyszer szájon át alkalmazandó.

4.3 Ellenjavallatok

Ismert immunhiányos szindróma.

Olyan betegeknél, akiknél fokozott az opportunista fertőzések kockázata, beleértve a legyengült immunrendszerű betegeket is (köztük azokat, akik jelenleg kapnak immunszuppresszív kezelést vagy azokat, akiknek az immunrendszere korábbi kezelés miatt gyengült le).

Súlyos, aktív fertőzések, aktív, krónikus fertőzések (hepatitis, tuberculosis).

Ismert, aktív malignus megbetegedések.

Súlyosan beszűkült májműködés (Child-Pugh C stádium).

Az előző 6 hónapban myocardialis infarctusban (MI), instabil angina pectorisban, stroke-ban/transiens ischaemiás attackban (TIA), dekompenzált szívelégtelenségben (ami kórházi kezelést igényel) vagy New York Heart Association (NYHA) III./IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek (lásd 4.4 pont).

Az Ia osztályú vagy III osztályú antiarrhythmiaszerekkel végzett antiarrhythmias kezelést igénylő, súlyos szívritmuszavarokban szenvedő betegek (lásd 4.4 pont).

Másodfokú, Mobitz II típusú atrioventricularis (AV) blokkban vagy harmadfokú AV-blokkban vagy sick-sinus szindrómában szenvedő betegek, ha nincs pacemakerük (lásd 4.4 pont).

Olyan betegek, akiknek a kiindulási QTc-távolságuk ≥ 500 msec (lásd 4.4 pont).

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Bradyarrhythmia

A Gilenya-kezelés elkezdése a szívverésszám átmeneti csökkenését eredményezi, mely lassult atrioventricularis átvezetéssel is társulhat, beleértve az átmeneti, spontán megszűnő teljes AV-blokkról szóló izolált jelentéseket (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Az első adag után a szívverésszám csökkenése egy órán belül elkezdődik, és 6 órán belül a legkifejezettebb. Ez az adagolást követő hatás a következő napokban fennáll, bár rendszerint enyhébb mértékben, és a következő hetekben általában csökken. Az adagolás folytatása mellett az átlagos szívverésszám egy hónapon belül visszatér a kiindulási szintre. Ugyanakkor egyes betegeknél előfordulhat, hogy a szívverésszám az első hónap végére nem tér vissza a kiindulási szintre. A vezetési zavarok jellemző módon átmenetiek és tünetmentesek voltak. A kezelésükre általában nem volt szükség, és a kezelés első 24 óráján belül megszűntek. Ha szükséges, a szívverésszám fingolimod által kiváltott csökkenése atropin vagy izoprenalin parenterális adagolásával visszafordítható.

A Gilenya első dózisa előtt és 6 órával az után minden betegnél EKG-vizsgálatot és vérnyomásmérést kell végezni. Minden betegnél óránkénti pulzusszám- és vérnyomásméréssel 6 órán keresztül monitorozni kell a bradycardia okozta panaszokat és tüneteket. Ezalatt a 6 órás időszak alatt folyamatos (valós idejű) EKG-monitorozás javasolt.

A 0,25 mg-ról 0,5 mg napi adagra történő átállítás során az első adag bevételekor javasolt a kezelés megkezdésekor alkalmazott óvintézkedéseket megtenni.

Amennyiben az adagolást követően bradyarrhythmiával összefüggő tünetek jelentkeznek, akkor megfelelő klinikai kezelést kell kezdeni, és a monitorozást a tünetek megszűnéséig folytatni kell. Amennyiben egy betegnél az első dózis monitorozásának ideje alatt gyógyszeres beavatkozásra van szükség, akkor egy egész éjszakán át tartó, egészségügyi intézményben végzett monitorozást kell kezdeni, és az első dózissal járó monitorozási stratégiát a Gilenya második dózisa után is meg kell ismételni.

Ha a szívverésszám az első dózis beadása óta a 6. órában a legalacsonyabb (ami arra utal, hogy lehet, hogy a szívre gyakorolt maximális farmakodinámiás hatás még nem alakult ki), akkor a monitorozást legalább 2 órával meg kell hosszabbítani, mindaddig, amíg a pulzusszám újra emelkedni nem kezd. Ezen kívül, ha 6 óra múlva a percenkénti szívverésszám felnőtteknél < 45 , tizenkét éves, vagy annál idősebb gyermekeknél < 55 , illetve tíz és tizenkét éves kor közötti gyermekeknél < 60 , vagy az EKG újonnan kialakuló másodfokú vagy magasabb fokú AV-blockot vagy ≥ 500 msec-os QTc-távolságot mutat, akkor hosszabb ideig tartó monitorozást (legalább az egész éjszakán át tartó monitorozást) kell végezni, mindaddig, amíg ezek az eltérések meg nem szűnnek. Bármikor megjelenő harmadfokú AV-block szintén hosszabb ideig tartó monitorozást (legalább az egész éjszakán át tartó monitorozást) kell eredményezzen.

Nagyon ritka esetekben T-hullám inverzióról számoltak be a fingolimoddal kezelt felnőtt betegeknel. T-hullám inverzió esetén a gyógyszert felíró orvosnak meg kell győződnie arról, hogy nincsenek társuló, myocardialis ischaemiára utaló panaszok vagy tünetek. Ha myocardialis ischaemiára van gyanú, kardiológus tanácsának kikérése javasolt.

A súlyos ritmuszavarok vagy a jelentős bradycardia kockázata miatt a Gilenya nem alkalmazható olyan betegeknel, akiknek sino-atrialis blockja van, az anamnézisében tünetekkel járó bradycardia, visszatérő ájulás vagy szívleállás szerepel, vagy olyan betegeknel, akiknél a QT-távolság jelentősen megnyúlt (QTc > 470 msec [felnőtt nők], QTc > 460 msec [lányok] vagy > 450 msec [felnőtt férfiak és fiúk]), nem beállított hypertonia vagy súlyos alvási apnoe szerepel (lásd még 4.3 pont). Az ilyen betegeknel a Gilenya-kezelés csak akkor mérlegelhető, ha a várható előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat és a kezelés megkezdése előtt a legmegfelelőbb monitorozás meghatározása érdekében kardiológus tanácsát kérik. A kezelés megkezdéséhez legalább az egész éjszakán át tartó, meghosszabbított monitorozás javasolt (lásd még 4.5 pont).

A Gilenya-t nem vizsgálták olyan arrhythmias betegeknel, akiknek az Ia osztályba (pl. kinidin, dizopiramid) vagy a III. osztályba (pl. amiodaron, szotalol) tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel végzett kezelésre volt szükségük. A bradycardiás betegeknel az Ia osztályba és a III. osztályba tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel végzett kezelés *torsades de pointes* esetekkel társult (lásd 4.3 pont).

A Gilenya-val szerzett tapasztalat korlátozott az olyan betegeknel, akik egyidejűleg béta-blokkolókkal, pulzusszámcsökkentő kalciumcsatorna-blokkolókkal (például verapamil vagy diltiazem) vagy más, olyan hatóanyagokkal végzett kezelést kapnak, amelyek csökkenthetik a szívverésszámot (pl. ivabradin, digoxin, antikolinészteráz szerek vagy pilokarpin). Mivel a Gilenya-kezelés elkezdése is a szívverésszám lassulásával jár (lásd még 4.8 pont, Bradyarrhythmia), ezen a hatóanyagok egyidejű alkalmazása a Gilenya elkezdésével súlyos bradycardiával és ingerületvezetési zavarral társulhat. A szívverésszámra gyakorolt potenciális additív hatása miatt a Gilenya-kezelést nem szabad elkezdeni olyan betegeknel, akiket egyidejűleg ezekkel a hatóanyagokkal kezelnek (lásd még 4.5 pont). Az ilyen betegeknel a Gilenya-kezelés csak akkor mérlegelhető, ha a várható előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat. A Gilenya-kezelés mérlegelésekor a kezelés megkezdése előtt kardiológus tanácsát kell kérni egy, a szívverésszámot nem csökkentő gyógyszerre történő átállítást illetően. Ha a szívfrekvenciát csökkentő gyógyszert nem lehet abbahagyni, az első dózis megfelelő monitorozásának meghatározása érdekében kardiológus tanácsát kell kérni, legalább az egész éjszakán át tartó, meghosszabbított monitorozás javasolt (lásd még 4.5 pont).

A szívverésszámra és az atrioventricularis átvezetésre gyakorolt hatások a Gilenya-kezelés ismételt elkezdésekor újra visszatérhetnek a Gilenya-kezelés megkezdése óta eltelt idő és a megszakítás hosszától függően. Az első dózis esetén ugyanaz a monitorozás javasolt, mint a kezelés elkezdésekor, ha a kezelést az alábbiak szerint megszakították:

- 1 vagy több nap a kezelés első 2 hete alatt.
- több mint 7 nap a kezelés 3. és 4. hete alatt.
- több mint 2 hét, egyhónapos kezelés után.

Ha a kezelés félbeszakítása a fentieknél rövidebb ideig tart, akkor a kezelést a következő adaggal a tervezett szerint kell folytatni (lásd 4.4 pont).

QT-távolság

A QT-távolságnak a 1,25 vagy 2,5 mg-os fingolimod dózisok mellett kialakult dinamikus egyensúlyi állapotban – amikor a negatív chronotrop hatás még fennállt – történt alapos vizsgálatában a fingolimod-kezelés a QTcI megnyúlását idézte elő, $\leq 13,0$ ms-os 90%-os konfidencia intervallum felső határértékkel. A fingolimod és a QTcI megnyúlás között nincs dózis- vagy expozíció-válasz összefüggés. Nincs egyértelmű jel arra, hogy a fingolimod-kezelés a QTcI eltérés gyakoribb előfordulásával, annak abszolút vagy a kiindulási értékhez viszonyított változásával járna.

Ennek a felismerésnek a klinikai jelentősége nem ismert. A sclerosis multiplex miatt végzett vizsgálatokban nem észleltek a QTc-távolság megnyúlására gyakorolt, klinikailag jelentős hatásokat, de a klinikai vizsgálatokba nem vontak be olyan betegeket, akiknél fennállt a QT-távolság megnyúlásának veszélye.

Azoknál a betegeknél, akiknek releváns kockázati tényezők vannak, mint amilyen a hypokalaemia vagy a QT-távolság veleszületett megnyúlása, legjobban elkerülni azokat a gyógyszereket, amelyek megnyújthatják a QTc-távolságot.

Immunszuppresszív hatások

A fingolimodnak immunszuppresszív hatása van, ami a betegeket fertőzés kockázatára predisponálja, beleértve az opportunista fertőzéseket is, amelyek végzetes kimenetelűek is lehetnek, és növeli a lymphomák és egyéb malignitások, különösen a cutan malignitások kialakulásának kockázatát. Az orvosoknak körültekintően monitorozniuk kell a betegeket, különösen azokat, akiknek kísérőbetegségeik vannak, vagy ismert kockázati tényezők állnak fent náluk, mint például a korábbi immunszuppresszív kezelés. Ha erre a kockázatra van gyanú, akkor az orvosnak esetről-esetre a kezelés abbahagyását kell mérlegelnie (lásd még 4.4 pont, „Fertőzések” és „Bőrdaganatok”, és 4.8 pont, „Lymphomák”).

Fertőzések

A Gilenya alapvető farmakodinámiás hatása a perifériás lymphocytaszám dóziszfüggő csökkentése a kiindulási érték 20-30%-ára. Ez a lymphocyták lymphoid szövetbe történő reverzibilis szekvesztrációjának a következménye (lásd 5.1 pont).

A Gilenya-kezelés megkezdése előtt friss (azaz 6 hónapon belüli vagy a korábbi kezelés abbahagyása utáni) teljes vérképnek kell rendelkezésre állnia. A kezelés alatt, a 3. hónapban, és azután legalább évenként, valamint a fertőzésre utaló tünetek esetén a teljes vérkép rendszeres időközönként végzett vizsgálata is javasolt. Ha a $0,2 \times 10^9/l$ alatti abszolút lymphocytaszám megerősítésre került, akkor annak normalizálódásáig a kezelést meg kell szakítani, mert a klinikai vizsgálatok alatt az olyan betegeknél, akiknél az abszolút lymphocytaszám $< 0,2 \times 10^9/l$ volt, megszakították a fingolimod-kezelést.

A súlyos, aktív fertőzésben szenvedő betegek Gilenya-kezelésének elkezdését a fertőzés megszűnéséig halasztani kell.

A Gilenya-kezelés megkezdése előtt értékelni kell a betegek varicella (bárányhimlő) elleni immunitását. Ajánlott, hogy a Gilenya-kezelés megkezdése előtt a kórtörténetben egészségügyi szakember által igazoltan szereplő bárányhimlő, vagy a varicella elleni vakcinával dokumentáltan megtörtént teljes oltási sorozat hiányában a betegek varicella zoster vírus (VZV) ellenes antitest vizsgálaton menjenek keresztül. Antitest-negatív betegeknél a Gilenya-kezelés megkezdése előtt teljes varicella oltási sorozat beadása ajánlott (lásd 4.8 pont). A Gilenya-kezelés megkezdését 1 hónappal el kell halasztani annak érdekében, hogy a vakcináció hatása teljes mértékben kialakuljon.

A Gilenya immunrendszeri hatásai növelhetik a fertőzések, köztük az opportunisták fertőzések kockázatát (lásd 4.8 pont). Ezért a kezelés ideje alatt fertőzés tüneteit mutató betegeknél hatékony diagnosztikai és terápiás stratégiákat kell alkalmazni. Egy olyan, feltételezett fertőzésben szenvedő beteg vizsgálatakor, ami súlyos lehet, mérlegelendő a fertőzések kezelésében jártas orvoshoz történő beutalás. A Gilenya-t kapó betegeket arra kell utasítani, hogy a kezelés alatt azonnal jelentsék kezelőorvosuknak a fertőzések tüneteit.

A Gilenya felfüggesztését kell mérlegelni, ha egy betegnél súlyos fertőzés alakul ki, és a kezelés ismételt elkezdése előtt a haszon-kockázat arányt mérlegelni kell.

A forgalomba hozatalt követően cryptococcus meningitis (egy gombás fertőzés) olykor végzetes kimenetelű eseteit jelentették, körülbelül 2-3 éves kezelés után, jóllehet a pontos kapcsolat a kezelés időtartamával nem ismert (lásd 4.8 pont). Azoknak a betegeknél, akiknek a panaszai és tünetei cryptococcus meningitisre utalnak (pl. fejfájás, amit mentális változások, például zavartság, hallucinációk és/vagy személyiségváltozások kísérnek), azonnali diagnosztikus vizsgálaton kell átmenniük. Ha cryptococcus meningitist diagnosztizálnak, a fingolimod adását fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. Ha a fingolimod adásának ismételt elkezdése indokolt, akkor multidiszciplináris konzíliumot (pl. infektológussal) kell kezdeményezni.

A forgalomba hozatali engedély megadása óta a fingolimod-kezelés alatt progresszív multifokális leukoencephalopathiáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A progresszív multifokális leukoencephalopathia egy, a John Cunningham vírus (JCV) által okozott opportunisták fertőzés, ami végzetes kimenetelű lehet, vagy súlyos fogyatékoságot eredményezhet. A PML-esetek körülbelül 2-3 éves monoterápia után fordultak elő, előzetes natalizumab-expozíció nélkül, bár a kezelés időtartamával való pontos összefüggés nem ismert. További PML-esetek fordultak elő olyan betegeknél, akiket korábban natalizumabbal kezeltek, melynek ismert a PML-lel való kapcsolata. A progresszív multifokális leukoencephalopathia csak JCV-fertőzés jelenlétében fordul elő. Ha JCV-vizsgálatot végeznek, mérlegelni kell, hogy a lymphopenia hatását a JCV-ellenes antitest vizsgálat pontosságára fingolimoddal kezelt betegeknél nem vizsgálták. Megjegyzendő az is, hogy a negatív JCV-ellenes antitest vizsgálat nem zárja ki egy későbbi JCV-fertőzés lehetőségét. A fingolimod-kezelés elkezdése előtt referenciaként egy kiindulási MRI kell, hogy rendelkezésre álljon (rendszerint 3 hónappal nem régebbi). A rutinszerűen végzett MRI alkalmával (a nemzeti és helyi ajánlásoknak megfelelően) az orvosoknak figyelniük kell a PML-re utaló leíciókra. Az olyan betegeknél, akiknél a PML kockázatát emelkedettnek vélik, az MRI-t a fokozott elővigyázatosság velejárójának tartják. Ha progresszív multifokális leukoencephalopathiára van gyanú, az MRI-t diagnosztikus célból azonnal el kell végezni, és a fingolimod-kezelést a PML kizárásáig fel kell függeszteni.

A forgalomba hozatalt követően a fingolimod-kezeléssel összefüggésben humán papillomavírus (HPV) fertőzésről, ezen belül papilloma, dysplasia, szemölcsök és HPV-vel összefüggő rák kialakulásáról számoltak be. A fingolimod immunszuppresszív tulajdonságai miatt mérlegelni kell a HPV elleni oltás beadását a fingolimod-kezelés megkezdése előtt, az oltással kapcsolatos ajánlásokat figyelembe véve. A szokásos gyakorlatnak megfelelő rákszűrés, így Papanicolaou-teszt elvégzése javasolt.

A kezelés abbahagyását követően a fingolimod eliminációja akár két hónapig is eltarthat, ezért a fertőzésekre ezalatt az időszak alatt mindvégig oda kell figyelni. A betegeket utasítani kell arra, hogy a fingolimod elhagyása után még legfeljebb 2 hónapig jelentsék a fertőzésre utaló tüneteket.

Macula oedema

Vizuális tünetekkel járó vagy anélküli macula oedemát a 0,5 mg fingolimoddal kezelt betegek 0,5%-ánál jelentettek, túlnyomórészt a kezelés első 3-4 hónapja alatt (lásd 4.8 pont). Ezért a kezelés megkezdése után 3-4 hónappal szemészeti vizsgálat javasolt. Ha a betegek a kezelés ideje alatt bármikor látászavarokról számolnak be, a fundus, és ezen belül a macula vizsgálatát is el kell végezni.

Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében uveitis szerepel, illetve a diabetes mellitusos betegeknél fokozott a macula oedema kockázata (lásd 4.8 pont). A Gilenya-t egyidejűleg diabetes mellitusban is szenvedő, sclerosis multiplexes betegeknél nem vizsgálaták. A sclerosis multiplexben szenvedő diabetes mellitusos betegeknél vagy azoknál, akiknek az anamnézisében uveitis szerepel, javasolt, hogy a kezelés megkezdése előtt szemészeti vizsgálaton essenek át, és a kezelés ideje alatt kontroll vizsgálatok történjenek náluk.

A macula oedemás betegeknél a Gilenya-kezelés folytatását nem értékelték. Ha egy betegnél macula oedema alakul ki, akkor a Gilenya elhagyása javasolt. A Gilenya-kezelésnek a macula oedema megszűnését követő újakezdésével kapcsolatos döntéskor az adott beteg esetén figyelembe kell venni a potenciális előnyöket és kockázatokat.

Májfunkció

Emelkedett májenzimszint (különösen alanin-aminotranszferáz (ALT), de ezen kívül gamma-glutamiltranszferáz (GGT) és aszpartát-transzamináz (AST)) értékeket jelentettek Gilenya-kezelésben részesült sclerosis multiplexes betegeknél. A klinikai vizsgálatok alatt a 0,5 mg fingolimoddal kezelt betegeknél az ALT-szint normálérték felső határának 3-szorosát elérő vagy azt meghaladó emelkedése a placebóval kezelt betegek 1,9%-ához képest a felnőtt betegek 8,0%-ánál fordult elő. A normálérték felső határának 5-szörös emelkedése a fingolimodot kapó betegek 1,8%-ánál és a placebót kapó betegek 0,9%-ánál alakult ki. A klinikai vizsgálatok során abbahagyták a fingolimod adását, ha az emelkedés meghaladta a normálérték felső határának 5-szörösét. A hepaticus transzaminázok szintjének ismételt emelkedése a kezelés újbóli elkezdésekor a betegek egy részénél ismét kialakult, ami alátámasztja a fingolimoddal való összefüggést. Klinikai vizsgálatok során a transzaminázok szintjének emelkedése a kezelés alatt bármikor előfordult, bár a legtöbbször ez az első 12 hónapon belül történt. A szérumszintek a fingolimod szedésének abbahagyását követően kb. 2 hónap múlva normalizálódtak.

A Gilenya-t nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknek súlyos (Child-Pugh C stádium), már meglévő májkárosodásuk volt, és a gyógyszert az ilyen betegeknél nem szabad alkalmazni (lásd 4.3 pont).

A fingolimod immunszuppresszív tulajdonságai miatt az aktív vírusos hepatitisben szenvedő betegeknél a kezelés elkezdését annak megszűnéséig halasztani kell.

A Gilenya-kezelés elkezdése előtt nem túl régi (azaz 6-hónapon belüli) transzamináz- és bilirubinszint eredménynek kell rendelkezésre állnia. Klinikai tünetek hiányában a hepaticus transzaminázok szintjét a kezelés 1., 3., 6., 9. és 12. hónapjában, majd azt követően rendszeres időközönként monitorozni kell. Ha a hepaticus transzaminázok szintje a normálérték felső határának 5-szöröse fölé emelkedik, akkor gyakoribb ellenőrzést kell végezni, beleértve a szérumszint és alkalikus-foszfátázszint (ALP) mérését is. A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó hepaticus transzamináz-szint ismételt igazolásakor a Gilenya-kezelést abba kell hagyni, és csak akkor lehet újra elkezdni, ha a hepaticus transzaminázok szintje normalizálódott.

Azoknál a betegeknél, akiknél májműködési zavarra utaló tünetek jelentkeznek, mint például a megmagyarázhatatlan hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, étvágytalanság vagy icterus és/vagy sötét vizelet, a májenzimek szintjét ellenőrizni kell, és a Gilenya adását abba kell hagyni, ha jelentős májkárosodás igazolódik (például a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó hepaticus transzaminázszintek és/vagy a szérum bilirubinszint emelkedése). A kezelés újratekintése attól függ majd, hogy van-e a májkárosodásnak más oka, vagy nincs, valamint attól, hogy a májműködési zavar visszatérése kockázatához képest mekkora a kezelés ismételt elkezdésének a haszna.

Noha nincs arra utaló adat, hogy a Gilenya-t szedő, már meglévő májbetegségben szenvedő betegeknél magasabb az emelkedett májfunkciós értékek kialakulásának a kockázata, a Gilenya-t óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében jelentős májbetegség szerepel.

Szerológiai vizsgálatokra gyakorolt zavaró hatás

Mivel a fingolimod a másodlagos lymphoid szervek felé történő redistribúció következtében csökkenti a vérben a lymphocytaszámot, ezért a Gilenya-val kezelt betegeknél a perifériás lymphocytaszám nem használható fel a lymphocytatípusok státuszának meghatározására. A keringő lymphocytaszámának csökkenése miatt a keringő mononuclearis sejtekkel kapcsolatos laboratóriumi vizsgálatok elvégzéséhez nagyobb mennyiségű vér szükséges.

A vérnyomásra gyakorolt hatások

Azokat a betegeket, akiknek gyógyszeresen nem beállított hypertóniája volt, kizárták a forgalomba hozatalt megelőző klinikai vizsgálatokban való részvételből, és a nem beállított magas vérnyomású betegek Gilenya-kezelésekor különös elővigyázatosság szükséges.

A sclerosis multiplex miatt végzett klinikai vizsgálatokban a 0,5 mg fingolimoddal kezelt betegeknél a szisztolés vérnyomás átlagos emelkedése megközelítőleg 3 Hgmm, míg a diasztolés vérnyomásé kb. 1 Hgmm volt, amit először mintegy 1 hónappal a kezelés megkezdését követően mutattak ki, és ami a kezelés folytatásakor fennmaradt. A két évig tartó, placebo-kontrollos vizsgálatban a nemkívánatos eseményként jelentkező magas vérnyomásról a 0,5 mg fingolimodot kapó betegek 6,5%-ánál és a placebót kapó betegek 3,3%-ánál számoltak be. Ezért a Gilenya-kezelés alatt a vérnyomást rendszeresen ellenőrizni kell.

Légzőrendszeri hatások

A Gilenya-kezelés mellett a forszírozott expirációs volumen (FEV_1) és a szén-monoxid diffúziós kapacitás értékekben észlelt csekély, dóziszfüggő csökkenés az első hónapban kezdődött, majd azt követően nem változott. A Gilenya-t a súlyos légzőszervi megbetegedésben, pulmonális fibrosisban és krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd még 4.8 pont).

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) ritka eseteit jelentették a 0,5 mg-os dózissal (lásd 4.8 pont). A jelentett tünetek közé tartozott a hirtelen kezdődő súlyos fejfájás, émelygés, hányás, megváltozott mentális állapot, látászavarok és görcsök. A PRES tünetei általában reverzibilisek, de ischaemiás stroke-hoz vagy agyvérzéshez is vezethetnek. A diagnózis és a kezelés késlekedése maradandó neurológiai következményekkel járhat. Ha a PRES gyanúja felmerül, a Gilenya-kezelést abba kell hagyni.

Az immunszuppresszív és immunmoduláló gyógyszerekkel végzett kezelés előtt

Nem végeztek vizsgálatokat a Gilenya hatásosságának és biztonságosságának értékelésére olyan esetekben, amikor a beteget teriflunomidról, dimetilfumarátról vagy alemtuzumabról állították át Gilenya-ra. Az additív immunológiai hatás elkerülése, és egyúttal a betegség reaktiváció kockázatának minimalizálása érdekében az egyéb betegségmódosító terápiáról Gilenya-ra való átállítás esetén figyelembe kell venni az adott gyógyszer felezési idejét és hatásmódját. A Gilenya alkalmazásának megkezdése előtt teljes vérképvizsgálat elvégzése ajánlott annak biztosítása érdekében, hogy a korábbi kezelés immunológiai hatásai (pl. cytopenia) már megszűntek.

A Gilenya-kezelés általában elkezdhető közvetlenül az interferon-, illetve a glatiramer-acetát alkalmazásának befejezése után.

A dimetil-fumarát esetében a kimosási időszaknak elegendő hosszúnak kell lennie ahhoz, hogy a teljes vérkép normalizálódjon, mielőtt a Gilenya-kezelés megkezdődik.

A natalizumab hosszú felezési ideje miatt az elimináció általában 2-3 hónapig tart a kezelés abbahagyását követően. A teriflunomid szintén lassan eliminálódik a plazmából. Gyorsított eliminációs eljárás alkalmazása nélkül a teriflunomid plazma clearance-e több hónaptól 2 évig is eltarthat. Gyorsított eliminációs eljárás alkalmazása (a teriflunomid alkalmazási előírásában leírt módon) ajánlott, vagy ennek alternatívjaként a kiürülési időtartam nem lehet rövidebb, mint 3,5 hónap. Tekintettel az esetleges egyidejű immunológiai hatásokra, óvatosság ajánlott, amikor a beteget natalizumabról vagy teriflunomidről állítják át Gilenya-ra.

Az alemtuzumabnak jelentős és tartós immunszuppresszív hatásai vannak. Mivel e hatások tényleges időtartama nem ismert, nem ajánlott a Gilenya-kezelés indítása az alemtuzumab-kezelés után, kivéve, ha ennek előnyei egyértelműen meghaladják a beteg egyéni kockázatát.

Gondos mérlegelést követően kell döntést hozni a kortikoszteroidokkal végzett tartós egyidejű kezelésről.

Egyidejű alkalmazás potens CYP450-induktorokkal

A fingolimod és potens CYP450-induktorok kombinációját óvatosan kell alkalmazni. Lyukaslevelű orbáncfűvel való egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Bőrdaganatok

A Gilenya-t kapó betegeknél basalsejtes carcinomáról (BCC) és más bőrdaganatokról, köztük malignus melanomáról, laphámsejtes carcinomáról, Kaposi sarcomáról és Merkel-sejtes carcinomáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A bőrléziók figyelése indokolt, és a kezelés elkezdésekor, és ezután a klinikai kép függvényében 6 – 12 havonta a bőr orvosi vizsgálata javasolt. Gyanús léziók észlelésekor a beteget bőrgyógyászhoz kell utáni.

Mivel fennáll a malignus bőrdaganatok kialakulásának potenciális kockázata, a fingolimoddal kezelt betegeket óvatosságra kell inteni, hogy fényvédelem nélkül kerüljék a napfényt. Ezek a betegek nem kaphatnak egyidejűleg UV-B sugárzással végzett fototerápiát vagy PUVA-fotokemoterápiát.

A betegségaktivitás visszatérése (rebound)

A forgalomba hozatalt követően a fingolimod leállításakor ritkán a betegség súlyos exacerbációja fordult elő egyes betegeknél. Tekintetbe kell venni a kivételesen magas betegségaktivitás kiújulásának lehetőségét (lásd alább „A kezelés leállítása”).

A kezelés leállítása

Ha a Gilenya-kezelés leállítására vonatkozó döntés születik, a felezési idő alapján a fingolimod keringésből történő kiürüléséhez 6-hetes kezelésmentes időszak szükséges (lásd 5.2 pont). A lymphocyta-szám a kezelés leállítása után 1-2 hónapon belül fokozatosan visszatér a normál tartományba a legtöbb betegnél (lásd 5.1 pont), bár egyes betegeknél a teljes gyógyulás jelentősen hosszabb időt vehet igénybe. Ez alatt az időszak alatt más kezeléseknek az elkezdése egyidejű fingolimod-expozíciót fog eredményezni. Immunszuppresszánsoknak a Gilenya abbahagyása után röviddel történő alkalmazása az immunrendszerre gyakorolt additív hatáshoz vezethet, ezért elővigyázatosság javasolt.

A rebound kockázata miatt elővigyázatosság javasolt a fingolimod terápia abbahagyásakor is (lásd fentebb: „A betegségaktivitás visszatérése (rebound)”). Ha a Gilenya abbahagyását szükségesnek tartják, a betegeknél ez idő alatt monitorozni kell az esetleges reboundra utaló jeleket.

Gyermekek és serdülők

A biztonságossági profil gyermekgyógyászati betegeknél hasonló a felnőttekéhez, így a felnőttek esetében érvényes figyelmeztetések és óvintézkedések a gyermekgyógyászati betegekre is alkalmazandók.

A Gilenya gyermekgyógyászati betegek részére történő felírásánál az alábbiakat kell különösen figyelembe venni:

- Az első adag alkalmazásakor követni kell az óvintézkedéseket (lásd fent a „Bradyarrhythmia” c. részt). A 0,25 mg-ról 0,5 mg napi adagra történő átállítás során az első adag bevételekor javasolt a kezelés megkezdésekor alkalmazott óvintézkedéseket megtenni.
- A D2311 kontrollos, gyermekgyógyászati vizsgálatban arról számoltak be, hogy nagyobb gyakorisággal fordultak elő görcsrohamok, szorongás, lehangoltság és depresszió a fingolimoddal kezelt betegeknél, mint az interferon béta-1a-val kezelt betegeknél. Ebben az alcsoportban óvatosan kell eljárni (lásd 4.8 pont, „Gyermekek és serdülők” rész).
- A bilirubinszint enyhe növekedését figyelték meg a Gilenya-t kapó gyermekgyógyászati betegeknél.
- Gyermekgyógyászati betegek esetében javasolt az érvényben lévő oltási rendnek megfelelő összes oltás beadása a Gilenya-kezelés megkezdése előtt (lásd fent a „Fertőzések” c. részt).
- A 10–12 év közötti, 40 kg alatti vagy < 2 Tanner-stádiumú gyermekek esetében nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 4.8 és 5.1 pont). A klinikai vizsgálatból származó, korlátozott ismeretek miatt ezekben az alcsoportokban elővigyázatosság szükséges.
- Gyermekek és serdülők esetében hosszú távú biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Daganatellenes, immunmoduláló vagy immunszuppresszív kezelések

Az additív immunrendszeri hatások kockázata miatt a daganatellenes, immunmoduláló vagy immunszuppresszív terápiákat nem szabad egyidejűleg alkalmazni (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Akkor is elővigyázatosság szükséges, amikor a betegeket immunrendszeri hatásokkal bíró hosszú hatású kezelésekről, például natalizumabról, teriflunomidről vagy mitoxantronról állítják át (lásd 4.4 pont). A sclerosis multiplex miatt végzett klinikai vizsgálatokban a relapszusoknak kortikoszteroidokkal történő, rövid ideig tartó egyidejű kezelése nem járt a fertőzések arányának növekedésével.

Vakcináció

A Gilenya-kezelés ideje alatt és utána legfeljebb 2 hónapig előfordulhat, hogy az oltás kevésbé hatásos. Élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása a fertőzések kockázatát hordozhatja, ezért azt kerülni kell (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Bradycardiát indukáló hatóanyagok

A fingolimodot atenolollal és diltiazemmel kombinációban vizsgálták. Amikor a fingolimodot egy egészséges önkénteseken végzett interakciós vizsgálatban atenolollal együtt alkalmazták, a szívverésszám további, 15%-os csökkenése lépett fel, de ezt a hatást a diltiazem esetén nem észlelték. A béta-blokkolókat vagy a szívverésszámot esetleg csökkentő, egyéb hatóanyagokat, például az Ia és a III. osztályba tartozó antiarrhythmias gyógyszereket, kalciumcsatorna-blokkolókat (például verapamilt vagy diltiazemet), ivabradint, digoxint, antikolinészteráz szereket vagy pilokarpint kapó betegeknél a szívverésszámra gyakorolt potenciális additív hatások miatt a Gilenya-kezelést nem szabad elkezdni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A Gilenya-kezelés ilyen betegeknél történő mérlegelésekor kardiológus tanácsát kell kérni egy, a szívverésszámot nem csökkentő gyógyszerre történő átállítást vagy a kezelés elkezdésének megfelelő monitorozását illetően, ha a szívverésszámot csökkentő gyógyszert nem lehet abbahagyni, akkor legalább az egész éjszakán át tartó monitorozás javasolt.

Más hatóanyagoknak a fingolimodra gyakorolt farmakokinetikai kölcsönhatásai

A fingolimod elsősorban a CYP4F2-n keresztül metabolizálódik. Más enzimek, például a CYP3A4 is részt vehetnek a metabolizmusában, különösképpen erős CYP3A4-indukció esetén. A transzportproteinek potens inhibitorai várhatóan nem befolyásolják a fingolimod eloszlását. A fingolimod ketokonazollal történő együttes alkalmazása a CYP4F2 gátlásán keresztül a fingolimod és a fingolimod-foszfát-expozíció (AUC) 1,7-szeres emelkedését eredményezte. Az olyan hatóanyagokkal, amelyek gátolhatják a CYP3A4-et (proteáz inhibitorok, azol-típusú gombaellenes szerek, néhány makrolid, mint például a klaritromicin vagy a telitromicin) elővigyázatosság szükséges.

Dinamikus egyensúlyi állapotban naponta kétszer 600 mg karbamazepin és a fingolimod egyszeri, 2 mg-os adagjának együttes adása a fingolimod és metabolitja AUC-jét megközelítőleg 40%-kal csökkentette. Más erős CYP3A4 enziminduktorok, például a rifampicin, fenobarbitál, fenitoin, efavirenz és lyukaslevelű orbáncfű legalább ilyen mértékben csökkentheti a fingolimod és metabolitja AUC-jét. Mivel ez potenciálisan ronthatja a hatásosságot, kombinációjukat óvatosan kell alkalmazni. Ugyanakkor lyukaslevelű orbáncfűvel való egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

A fingolimodnak más hatóanyagokra gyakorolt farmakokinetikai kölcsönhatásai

Nem valószínű, hogy a fingolimod kölcsönhatásba lép az elsősorban a CYP450 enzim által metabolizált hatóanyagokkal vagy a fő transzportproteinek szubsztrátaival.

A fingolimod ciklosporinnal történő egyidejű alkalmazása nem okozott semmilyen változást a ciklosporin- vagy a fingolimod-expozícióban. Ezért a fingolimod várhatóan nem változtatja meg a CYP3A4-szubsztrát gyógyszerek farmakokinetikáját.

A fingolimod orális fogamzásgátlókkal (etinilösztradiollal és levonorgesztrellel) történő egyidejű alkalmazása nem okozott semmilyen változást az orális fogamzásgátló expozíciójában. Az egyéb progesztagéneket tartalmazó orális fogamzásgátlókkal interakciós vizsgálatokat nem végeztek, azonban nem várható, hogy a fingolimod hatással lenne azok expozíciójára.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nők esetében

A kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes nők esetén negatív terhességi teszteredmények kell rendelkezésre állnia, és tanácsot kell adni a magzatra gyakorolt súlyos kockázatok lehetőségét, valamint a Gilenya-kezelés ideje alatti hatékony fogamzásgátlás szükségességét illetően. Mivel a kezelés leállításától számítva megközelítőleg két hónapig tart, amíg a fingolimod kiürül a szervezetből (lásd 4.4 pont), a magzatra gyakorolt potenciális kockázat fennmaradhat, és a fogamzásgátlást ezalatt az időszak alatt is folytatni kell.

Terhesség

A kezelés ideje alatt a nőknek nem szabad teherbe esniük, és aktív fogamzásgátlás alkalmazása javasolt. Ha egy nő a Gilenya szedése alatt esik teherbe, a Gilenya abbahagyása javasolt.

Az állatkísérletek reprodukzív toxicitást, ezen belül magzati veszteséget és szervkárosodásokat mutattak, elsősorban nyitott truncus arteriosus Botalli-t és ventricularis septum defectust (lásd 5.3 pont). Ezen felül, az ismeretek szerint a fingolimod által érintett receptor (szfingozin 1-foszfát-receptor) az embryogenesis alatt részt vesz az érképződésben. A fingolimod terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nagyon korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

A fingolimod vajúdasra és szülésre gyakorolt hatásait illetően nincs adat.

Szoptatás

A fingolimod a szoptatás alatt kiválasztódik a kezelt állatok tejébe (lásd 5.3 pont). Annak lehetősége miatt, hogy a fingolimod a szoptatott csecsemőknél súlyos mellékhatásokat okozhat, a Gilenya-t kapó nők nem szoptathatnak.

Termékenység

A preklinikai vizsgálatokból származó adatok nem utalnak arra, hogy a fingolimod a termékenység csökkenésének magasabb kockázatával járna (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Gilenya nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Ugyanakkor a Gilenya-kezelés elkezdésekor esetenként szédülés vagy álmoság fordulhat elő. A Gilenya-kezelés megkezdésekor a betegek 6 órán át tartó megfigyelése javasolt (lásd 4.4 pont, Bradyarrhythmia).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Gilenya biztonságossági populációja relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő felnőtt betegekkel végzett két fázis III, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatból és egy fázis III, aktív-kontrollos klinikai vizsgálatból származik. Ezeket összesen 2431, Gilenya-t (0,5 vagy 1,25 mg) kapó felnőtt beteg alkotta (lásd 5.1 pont). A D2301 jelzésű (FREEDOMS) vizsgálat egy 2 évig tartó, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat volt, amelyet 854, fingolimoddal kezelt felnőtt beteggel végeztek (placebo: 418). A D2309 (FREEDOMS II) vizsgálat egy 2 éves, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat volt, amelyben 728, fingolimoddal kezelt sclerosis multiplexes felnőtt beteg vett részt (placebo: 355). E két vizsgálat összesített analízisében a 0,5 mg Gilenya mellett jelentkező legsúlyosabb

mellékhatások a fertőzések, a macula oedema és a kezelés megkezdésekor jelentkező, átmeneti atrioventricularis block voltak. A 0,5 mg Gilenya mellett jelentkező leggyakoribb mellékhatás (előfordulási gyakoriság $\geq 10\%$) az influenza, a sinusitis, a fejfájás, a hasmenés, a hátfájás, az emelkedett májenzim szint és a köhögés volt. A 0,5 mg Gilenya mellett jelentett leggyakoribb, a kezelés megszakításához vezető mellékhatás az ALT-szint emelkedése volt (2,2%). A D2302 jelzésű (TRANSFORMS), 1 évig tartó vizsgálatban, amelyben 849 felnőtt beteget kezeltek fingolimoddal, és amelyben interferon béta-1a-t alkalmaztak komparátorként, a vizsgálatok időtartama közt lévő különbséget is figyelembe véve a mellékhatások többnyire hasonlóak voltak a placebo-kontrollos vizsgálatokban észleltekhöz.

A D2301 jelzésű (FREEDOMS) és a D2309 jelzésű (FREEDOMS II) vizsgálatokban a 0,5 mg Gilenya mellett jelentett mellékhatások alább kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Fertőző betegségek és parazita fertőzések

Nagyon gyakori:	Influenza Sinusitis
Gyakori:	Herpes vírus okozta fertőzés Bronchitis Tinea versicolor
Nem gyakori:	Pneumonia
Nem ismert:	Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)** Cryptococcus fertőzések**

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

Gyakori:	Basalsejtes carcinoma
Nem gyakori:	Malignus melanoma****
Ritka:	Lymphoma*** Laphámsejtes carcinoma*****
Nagyon ritka:	Kaposi-sarcoma****
Nem ismert:	Merkel-sejtes carcinoma***

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori:	Lymphopenia Leukopenia
Nem gyakori:	Thrombocytopenia
Nem ismert:	Perifériás oedema***

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert:	Túlérzékenységi reakciók, beleértve a bőrkiütést, urticariát és angiooedemát is a kezelés megkezdésekor****
-------------	---

Pszichiátriai kórképek

Gyakori:	Depresszió
Nem gyakori:	Depressziós hangulat

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	Fejfájás
Gyakori:	Szédülés Migraine
Nem gyakori:	Görcsroham
Ritka:	Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)*

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Gyakori:	Homályos látás
Nem gyakori:	Macula oedema

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Gyakori: Bradycardia
Atrioventricularis block
Nagyon ritka: T-hullám inverzió***

Érbetegségek és tünetek

Gyakori: Hypertonia

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Köhögés

Gyakori: Dyspnoe

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Hasmenés

Nem gyakori: Hányinger***

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: Eczema
Alopecia
Pruritus

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: Hátfájás

Gyakori: Myalgia
Arthralgia

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: Gyengeség

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori: Emelkedett májenzimszintek (emelkedett ALT-, gamma-glutamiltranszferáz-, illetve aszpartát-transzaminázszint)

Gyakori: Emelkedett triglicerid vérszint

Nem gyakori: Csökkent neutrophil-szám

* A FREEDOMS, a FREEDOMS II és a TRANSFORMS vizsgálatban nem számoltak be róla. A gyakorisági kategória az összes klinikai vizsgálatban résztvevő, kb. 10 000 beteg becsült expozíciós adatán alapul.

** A forgalomba hozatal követően PML-t és cryptococcus fertőzéseket (köztük cryptococcus meningitis eseteit) jelentették (lásd 4.4 pont).

*** Spontán jelentésekből és a szakirodalomból származó, gyógyszer okozta mellékhatások

**** A gyakorisági kategória és a kockázatfelmérés az összes klinikai vizsgálat több mint 24 000, 0,5 mg fingolimodot kapó betegének becsült expozícióján alapul.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

A sclerosis multiplex miatt végzett klinikai vizsgálatokban a 0,5 mg-os dózis mellett a fertőzések összesített aránya (65,1%) a placebo mellett észlelthez hasonló volt. Ugyanakkor az alsó légúti fertőzések, elsősorban a bronchitis, és kisebb mértékben a herpes simplex fertőzés, valamint a pneumonia gyakoribb volt a Gilenya-val kezelt betegeknek.

Disszeminált herpes fertőzés néhány esetét, köztük végzetes kimenetelű eseteket is jelentettek, már 0,5 mg-os dózis mellett is.

A forgalomba hozatal követően oportunistá kórokozók, például vírusok (pl. varicella zoster vírus [VZV], progresszív multifokális leukoencephalopathiát okozó John Cunningham vírus [JCV], herpes simplex vírus [HSV]), gombák (pl. cryptococcusok, a cryptococcalis meningitist is beleértve) vagy baktériumok (pl. atípusos mycobacterium) okozta fertőzésekről számoltak be, melyek némelyike végzetes kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően a fingolimod-kezeléssel összefüggésben humán papillomavírus (HPV) fertőzésről, ezen belül papilloma, dysplasia, szemölcsök és HPV-vel összefüggő rák kialakulásáról számoltak be. A fingolimod immunszuppresszív tulajdonságai miatt mérlegelni kell a HPV elleni oltás beadását a fingolimod-kezelés megkezdése előtt, az oltással kapcsolatos ajánlásokat figyelembe véve. A szokásos gyakorlatnak megfelelő rákszűrés, így Papanicolau-teszt elvégzése javasolt.

Macula oedema

A sclerosis multiplex miatt végzett klinikai vizsgálatokban macula oedema a 0,5 mg-os javasolt dózissal kezelt betegek 0,45%-ánál, és a magasabb, 1,25 mg-os adaggal kezelt betegek 1,1%-ánál fordult elő. Az esetek többsége a kezelés első 3-4 hónapja alatt alakult ki. Néhány betegnél homályos látás vagy látásélesség-csökkenés jelentkezett, de mások tünetmentesek voltak, és a betegség rutin szemészeti vizsgálaton került diagnosztizálásra. A macula oedema a Gilenya elhagyása után rendszerint spontán javult vagy megszűnt. Az ismételt adást követő recidíva kockázatát nem állapították meg.

A macula oedema előfordulási gyakorisága magasabb volt azoknál a sclerosis multiplexes betegeknél, akiknek az anamnézisében uveitis szerepel (17% azoknál, akiknek az anamnézisében szerepelt uveitis, míg 0,6% volt azoknál, akiknél nem). A Gilenya-t a macula oedema fokozott kockázatával járó betegségben, a diabetes mellitusban szenvedő, sclerosis multiplexes betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.4 pont). A veseátültetésben végzett klinikai vizsgálatokban, amelyben diabetes mellitusban szenvedő betegek is részt vettek, a 2,5 mg-os és 5 mg-os fingolimod-kezelés a macula oedema előfordulási gyakoriságának 2-szeres emelkedését okozta.

Bradycardia

A Gilenya-kezelés elkezdése a szívverésszám átmeneti csökkenését eredményezi, és lassult atrioventricularis átvezetéssel is társulhat. A sclerosis multiplex miatt végzett klinikai vizsgálatokban a szívverésszám maximális csökkenését a kezelés megkezdését követő 6 órán belül észlelték, és a csökkenés a 0,5 mg Gilenya mellett átlagosan 12-13 szívverés volt percenként. Felnőtteknél negyven, gyermekgyógyászati betegeknél ötven ütés per perc alatti szívverésszámot ritkán észleltek a 0,5 mg Gilenya-t kapó betegeknél. Az átlagos szívverésszám a tartós adagolás mellett 1 hónapon belül visszatért a kiindulási szintre. A bradycardia rendszerint tünetmentes volt, de néhány beteg enyhe, közepesen súlyos tüneteket észlelt, köztük hypotenziót, szédülést, fáradtságot és/vagy palpitációkat, amelyek a kezelés megkezdését követő első 24 órán belül megszűntek (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

A sclerosis multiplex miatt végzett klinikai vizsgálatokban a kezelés megkezdését követően elsőfokú atrioventricularis blockot (a PR-távolság megnyúlását az EKG-n) figyeltek meg felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél. A felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokban ezt a 0,5 mg fingolimodot kapó betegek 4,7%-ánál, az intramuscularis interferon béta-1a-t kapó betegek 2,8%-ánál, és a placebót kapó betegek 1,6%-ánál észlelték. Másodfokú atrioventricularis blockot a 0,5 mg Gilenya-t kapó felnőtt betegek kevesebb mint 0,2%-ánál mutattak ki. A forgalomba hozatalt követően a Gilenya első dózisének beadása utáni hatórási monitorozási periódus alatt átmeneti, spontán megszűnő teljes AV-blockról szóló izolált eseteket észleltek. A betegek állapota spontán rendeződött. A klinikai vizsgálatokat és a forgalomba hozatalt követően egyaránt megfigyelt vezetési zavarok jellemző módon átmeneti jellegűek és tünetmentesek voltak, és a kezelés megkezdését követő első 24 órán belül megszűntek. Bár a legtöbb betegnek nem volt szüksége orvosi beavatkozásra, egy, 0,5 mg Gilenya-t kapó beteg a tünetmentes másodfokú Mobitz I atrioventricularis blockra izoprenalint kapott.

A forgalomba hozatalt követően izolált, késői megjelenésű események, köztük tranzien asystolia és tisztázatlan eredetű halál fordultak elő az első dózis után 24 órán belül. Ezeknek az eseteknek a megítélését egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek és/vagy már meglévő betegségek zavarták. Az ilyen események és a Gilenya közti összefüggés bizonytalan.

Vérnyomás

A sclerosis multiplex miatt végzett klinikai vizsgálatokban a 0,5 mg Gilenya-kezelés a szisztolés vérnyomás mintegy 3 Hgmm-es és a diasztolés vérnyomás megközelítőleg 1 Hgmm-es átlagos emelkedésével járt, ami mintegy 1 hónappal a kezelés megkezdését követően manifesztálódott. Ez az emelkedés a kezelés folytatásakor megmaradt. Magas vérnyomásról a 0,5 mg fingolimodot kapó betegek 6,5%-ánál és a placebót kapó betegek 3,3%-ánál számoltak be. A forgalomba hozatal után a kezelés elkezdését követő első hónapban és a kezelés első napján kialakuló hypertóniás esetekről számoltak be, ez vérnyomáscsökkentő-kezelést vagy a Gilenya abbahagyását teheti szükségessé (lásd még 4.4 pont, A vérnyomásra gyakorolt hatások).

Májfunkció

A Gilenya-val kezelt sclerosis multiplexben szenvedő felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél emelkedett májenzim szinteket jelentettek. A klinikai vizsgálatokban a 0,5 mg Gilenya-val kezelt felnőtt betegek 8,0%-ánál észlelték az ALT-szérumszint normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára, és 1,8%-ánál észlelték annak ≥ 5 -szörösére történő emelkedését. A hepaticus transzaminázok szintjének ismételt emelkedése a kezelés újbóli elkezdésekor a betegek egy részénél ismét kialakult, ami alátámasztja a gyógyszerrel való összefüggést. Klinikai vizsgálatok során a transzaminázok szintjének emelkedése a kezelés alatt bármikor előfordult, bár a legtöbbször ez az első 12 hónapon belül történt. Az ALT-szintek a Gilenya szedésének abbahagyását követően kb. 2 hónap múlva normalizálódtak. Kis számú (az 1,25 mg-ot kapóknál $N = 10$, a 0,5 mg-ot kapóknál $N = 2$) olyan betegnél, akinél az ALT-szint normálérték felső határának ≥ 5 -szörösére történő emelkedését észlelték, és akik folytatták a Gilenya-kezelést, az ALT-szint megközelítőleg 5 hónapon belül normalizálódott (lásd még 4.4 pont, Májfunkció).

Idegrendszeri betegségek és tünetek

A klinikai vizsgálatokban a magasabb fingolimod adagokkal (1,25 mg vagy 5,0 mg) kezelt betegeknél ritka, idegrendszert érintő események fordultak elő, közéjük tartozott az ischaemiás és haemorrhagiás stroke és az atípusos neurológiai kórképek, mint például az akut disszeminált encephalomyelitis (ADEM)-szerű események.

Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően görcsrohamok, így status epilepticus, előfordulásáról számoltak be a Gilenya alkalmazásával összefüggésben.

Érbetegségek és tünetek

A magasabb fingolimod dózissal (1,25 mg) kezelt betegeknél ritka esetben perifériás verőérszűkület alakult ki.

Légzőrendszer

A Gilenya-kezelés mellett a forszírozott expirációs volumen (FEV_1) és a szén-monoxid diffúziós kapacitás értékekben észlelt csekély, dóziszfüggő csökkenés az első hónapban kezdődött, majd azt követően nem változott. A 24. hónapban a százalékos előrejelzett FEV_1 értékben bekövetkezett, a kiindulási értékhez viszonyított csökkenés 2,7% volt a 0,5 mg fingolimod, és 1,2% volt a placebo esetén, és ez a különbség a kezelés abbahagyását követően eltűnt. A szén-monoxid diffúziós kapacitás csökkenése a 24. hónapban 3,3% volt a 0,5 mg fingolimod, és 2,7% volt a placebo esetén.

Lymphomák

Mind a klinikai vizsgálatokban, mind a forgalomba hozatalt követően előfordultak különböző fajta lymphoma esetek, beleértve egy halálos kimenetelű Epstein-Barr vírus (EBV) pozitív, B-sejtes lymphoma esetet is. A lymphoma (B-sejtes és T-sejtes) előfordulási gyakorisága magasabb volt a klinikai vizsgálatokban, mint ahogy az az átlagpopulációban várható. A forgalomba hozatalt követően néhány T-sejtes lymphoma, így cutan T-sejtes lymphoma (mycosis fungoides) esetet is jelentettek.

Haemophagocytás szindróma

A fingolimoddal kezelt betegeknél fertőzéssel összefüggő haemophagocytás szindróma (HPS) nagyon ritka eseteit jelentették, végzetes kimenetellel. A HPS egy ritka betegség, amit fertőzésekkel immunszuppresszióval és különböző autoimmun betegségekkel összefüggésben írtak le.

Gyermekek és serdülők

A D2311 jelzésű, kontrolllos, gyermekgyógyászati vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a biztonságossági profil (10 és legfeljebb 18 év közötti életkorú), naponta 0,25 mg vagy 0,5 mg fingolimodot kapó gyermekgyógyászati betegeknél általánosan hasonló volt a felnőtt betegeknél megfigyeltekhez. Ugyanakkor a vizsgálatban több neurológiai és pszichiátriai zavar fordult elő. A klinikai vizsgálatból származó korlátozott ismeretek miatt ebben az al csoportban elővigyázatosság szükséges.

A gyermekgyógyászati vizsgálatban görcsrohamokról számoltak be a fingolimoddal kezelt betegek 5,6%-ánál és az interferon béta-1a-val kezelt betegek 0,9%-ánál.

Ismert tény, hogy a sclerosis multiplex-ben szenvedő betegeknél nagyobb gyakorisággal fordul elő depresszió és szorongás. A fingolimoddal kezelt gyermekgyógyászati betegeknél is beszámoltak depresszió és szorongás kialakulásáról.

A bilirubinszint enyhe növekedését figyelték meg a fingolimodot kapó betegeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egészséges felnőtt önkéntesek az ajánlott (0,5 mg-os) adag akár 80-szorosát is jól tolerálták. A 40 mg-os adag mellett 6 alany közül 5 számolt be mellkasi szorító érzésről vagy diszkomfortról, ami klinikailag a kis légutak reaktivitásával volt összefüggésben.

A fingolimod a kezelés elkezdésekor bradycardiát válthat ki. A szívverésszám csökkenése rendszerint az első adag után egy órán belül elkezdődik, és 6 órán belül a legkifejezettebb. A Gilenya negatív chronotrop hatása 6 órán túl is fennmarad, és a kezelés következő napjain progresszíven gyengül (a részletekért lásd 4.4 pont). Vannak lassú atrioventricularis átvezetésről szóló beszámolók, és átmeneti, spontán megszűnő, teljes AV-blockról szóló, izolált beszámolók (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Ha a túlادagolás a Gilenya első expozíciója, akkor fontos a betegek folyamatos (valós idejű) EKG-val történő monitorozása, valamint a pulzusszám és a vérnyomás óránkénti mérése, legalább az első 6 óra alatt (lásd 4.4 pont).

Ezen kívül, ha 6 óra múlva a percnkénti szívverésszám < 45 felnőtteknél, < 55 tizenkét év feletti gyermekeknél, illetve < 60 tíz és tizenkét éves kor közötti gyermekeknél, vagy ha 6 órával az első dózis után az EKG másodfokú vagy magasabb fokú AV-blockot vagy ≥ 500 msec-os QTc-távolságot mutat, akkor a monitorozást hosszabb ideig kell végezni, legalább egész éjszakán át, mindaddig, amíg ezek az eltérések meg nem szűnnek. Bármikor megjelenő harmadfokú AV-block szintén meghosszabbított monitorozást kell hogy eredményezzen, beleértve az egész éjszakán át tartó monitorozást is.

Sem a dialízis, sem a plazmacsere nem távolítja el a fingolimodot a szervezetből.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szelektív immunsuppressansok, ATC kód: L04AA27

Hatásmechanizmus

A fingolimod egy szfingozin 1-foszfát-receptor modulátor. A fingolimod a szfingozin-kináz révén metabolizálódik aktív metabolittá, fingolimod-foszfáttá. A fingolimod-foszfát alacsony, nanomoláris koncentrációban kötődik a lymphocytákon található szfingozin 1-foszfát-receptor 1-hez (S1P-receptor 1), és könnyen átmegy a vér-agy gáton, kötődik a központi idegrendszer idegsejtjein lévő S1P-receptor 1-hez is. A lymphocytákon lévő S1P-receptorok funkcionális agonistájaként hatva, a fingolimod-foszfát gátolja a lymphocytáknak azt a képességét, hogy kilépjenek a nyirokcsomókból, ami lymphocytá-depléció helyett inkább azok redistribúcióját eredményezi. Állatkísérletek azt mutatták, hogy ez a redistribúció csökkenti a központi idegrendszer patogén lymphocytákkal történő infiltrációját, beleértve a proinflammatorikus Th17-es sejteket is, ahol azok az idegek gyulladásában és az idegszövet károsításában vennének részt. Állatkísérletek és *in vitro* kísérletek arra utalnak, hogy a fingolimod az idegsejteken lévő S1P-receptorokra gyakorolt kölcsönhatás révén is hathat.

Farmakodinámiás hatások

Az első 0,5 mg adag fingolimod után 4-6 órán belül a lymphocytá-szám a perifériás vérben a kiindulási érték kb. 75%-ára csökken. A napi adagolás folytatása mellett a lymphocytá-szám egy kéthetes időszak alatt tovább csökken, és egy megközelítőleg 500 sejt/mikroliteres minimális számot vagy a kiindulási érték kb. 30%-át éri el. A betegek 18%-a ért el legalább egy alkalommal 200 sejt/mikroliter alatti minimális számot. A tartós naponkénti adagolással az alacsony lymphocytá-szám fennmarad. A T- és B-lymphocyták többsége rendszeresen áthalad a nyirokszerveken, a fingolimod elsősorban ezekre a sejtekre hat. A T-lymphocyták kb. 15-20%-a effektor memória fenotípusú, ezek fontos szerepet töltenek be a perifériás immunrendszerben (surveillance). Mivel a lymphocytáknak ez az altípusa jellemző módon nem halad át a nyirokszerven, ezért ezekre nem hat a fingolimod. A perifériás lymphocytá-szám emelkedése a fingolimod-kezelés leállítását követően napokon belül nyilvánvalóvá válik, és a normális szám jellemző módon egy-két hónapon belül visszatér. A fingolimod tartós adagolása a neutrophil-szám enyhe, a kiindulási érték kb. 80%-áig tartó csökkenéséhez vezet. A fingolimod nem hat a monocytákra.

A fingolimod a kezelés megkezdésekor a szívverésszám átmeneti csökkenését és az atrioventricularis átvezetés lassulását idézi elő (lásd 4.4 és 4.8 pont). A szívverésszám maximális csökkenését az adagolás megkezdése utáni 6 órán belül észlelték, és a negatív chronotrop hatás 70%-a az első napon kialakult. Az adagolás folytatása mellett a szívverésszám egy hónapon belül visszatér a kiindulási szintre. A szívverésszám fingolimod által kiváltott csökkenése atropin vagy izoprenalin parenterális adagolásával visszafordítható. Az inhalált szalmeterolról is kimutatták, hogy mérsékelten pozitív chronotrop hatása van. A fingolimod-kezelés elkezdésével szaporodnak az idő előtti pitvari kontrakciók, de nem nő a pitvarfibrilláció vagy pitvari flutter, a ventricularis arrythmiák vagy az ectopiás ütések aránya. A fingolimod-kezelés nem jár a perctérfogat csökkenésével. A fingolimod-kezelés nem befolyásolja a szív autonóm választ, beleértve a szívverésszám diurnális változását, és a terhelésre adott választ is.

Az S1P4 részben hozzájárulhatott a hatáshoz, de nem ez volt a lymphoid deplécióért felelős fő receptor. A bradycardia és a vasoconstrictio kialakulásának mechanizmusát *in vitro* vizsgálatokban is értékelték tengerimalacokon, valamint nyúl aorta- és koszorúér-izolátumokon. Azt a következtetést vonták le, hogy a bradycardia elsősorban a befelé irányuló (ún. inward-rectifying) káliumcsatorna vagy G-protein által aktivált befelé irányuló K⁺ csatorna (IKACH/GIRK) aktiválódása következtében alakul ki, a vasoconstrictiót pedig úgy tűnik, hogy egy Rho-kináz és kalciumfüggő mechanizmus mediálja.

Egyszeri vagy többszöri 0,5 és 1,25 mg-os adagokkal 2 héten át végzett fingolimod-kezelés nem járt a légúti ellenállás FEV₁-gyel vagy az erőltetett kilégzési légáramlási sebességgel (FEF 25-75) mért, kimutatható növekedésével. Ugyanakkor az egyszeri, ≥ 5 mg-os (az ajánlott adag 10-szerese) fingolimod dózisok a légúti ellenállás dóziszfüggő növekedésével járt. A többszöri, a 0,5, az 1,25 vagy az 5 mg-os adagokkal végzett fingolimod-kezelés nem jár az oxigenizáció vagy az oxigén-szaturáció terhelésre jelentkező csökkenésével vagy a légutak metakolinra adott fokozott reaktivitásával. A fingolimoddal kezelt betegek az inhalált béta-agonistákra normális bronchodilatációval reagálnak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Gilenya hatásosságát két olyan vizsgálatban igazolták, amely a napi egyszeri 0,5 mg-os és 1,25 mg-os fingolimod adagokat vizsgálta a relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőtt betegeknél. Mindkét vizsgálatban olyan felnőtt betegek vettek részt, akiknek a megelőző 2 évben legalább 2, vagy a megelőző 1 évben legalább 1 relapszusa volt, és a kiterjesztett rokkantsági skála (Expanded Disability Status Score, EDSS) pontszáma 0 és 5,5 között volt. Egy harmadik, ugyanezen felnőtt betegpopulációban végzett klinikai vizsgálatot a Gilenya engedélyezését követően fejezték be.

A D2301 jelzésű (FREEDOMS) vizsgálat egy 2 évig tartó, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos fázis III vizsgálat volt, amit 1272 beteggel végeztek (közülük n = 425 kapott 0,5 mg, 429 kapott 1,25 mg fingolimodot és 418 kapott placebót). A kiindulási jellemzők medián értékei a következők voltak: életkor 37 év, a betegség fennállásának időtartama 6,7 év és az EDSS-pontszám 2,0. A vizsgálat eredményeit az 1. táblázat mutatja. A 0,5 mg-os és az 1,25 mg-os dózisok között egyik végpont tekintetében sem volt lényeges különbség.

1. táblázat D2301 jelzésű (FREEDOMS) vizsgálat: a legfontosabb eredmények

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinikai végpontok		
Évenkénti relapszus ráta (elsődleges végpont)	0,18**	0,40
A 24. hónapban relapszus-mentesen maradó betegek százalékaránya	70% **	46%
A 3 hónapja tartó, funkcióromláshoz vezető, igazolt progresszió aránya†	17%	24%
Relatív házárd (95%-os CI)	0,70 (0,52; 0,96)*	
MRI végpontok		
Az új vagy növekvő T2 léziók medián (átlagos) száma 24 hónap alatt	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
A gadolíniumot halmozó léziók medián (átlagos) száma a 24. hónapban	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Az agytérfogat medián (átlagos) %-os változása 24 hónap alatt	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† A funkcióromláshoz vezető progresszió meghatározása az EDSS 3 hónappal későbbi, 1 ponttal történő, igazolt emelkedése.		
** p< 0,001, *p< 0,05 a placebohoz képest		
A klinikai végpontok összes analízise a beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) történt. Az MRI analízisekhez értékelhető adatállományokat használtak.		

Azok a betegek, akik befejezték a 24 hónapos FREEDOMS fő vizsgálatot, beléphettek egy, a dózis tekintetében vak, kiterjesztett vizsgálatba (D2301E1), és fingolimodot kaptak. Összesen 920 beteg lépett be (n = 331 kapta tovább a 0,5 mg-ot, 289 kapta tovább az 1,25 mg-ot, 155-öt állítottak át placebóról 0,5 mg-ra és 145-öt állítottak át placebóról 1,25 mg-ra). Tizenkét hónap után (36 hónap) 856 beteg (93%) vett még mindig részt a vizsgálatban. A 24. és 36. hónap között a fő vizsgálatban 0,5 mg fingolimodot kapó betegek közül azoknál, akik továbbra is 0,5 mg-ot kaptak, az évenkénti relapszus-ráta (ARR) 0,17 volt (0,21 a fő vizsgálatban). A placebóról 0,5 mg fingolimodra átállított betegekénél az évenkénti relapszus-ráta 0,22 volt (0,42 a fő vizsgálatban).

Hasonló eredményeket mutattak egy 2 éves, randomizált kettős-vak, placebo-kontrollos, fingolimoddal végzett fázis III replika vizsgálatban, amelyben 1083, RRMS-ben szenvedő beteg vett részt (n = 358 kapott 0,5 mg-ot, 370 kapott 1,25 mg-ot, 355 kapott placebót) (D2309; FREEDOMS 2). A kiindulási jellemzők medián értékei a következők voltak: életkor 41 év, a betegség fennállásának időtartama 8,9 év, az EDSS-pontszám 2,5.

2. táblázat D2309 jelzésű (FREEDOMS 2) vizsgálat: a legfontosabb eredmények

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinikai végpontok		
Évenkénti relapszus ráta (elsődleges végpont)	0,21**	0,40
A 24. hónapban relapszus-mentesen maradó betegek százalékaránya	71,5%**	52,7%
A 3 hónapja tartó, funkcióromláshoz vezető, igazolt progresszió aránya † Relatív hazard (95%-os CI)	25% 0,83 (0,61; 1,12)	29%
MRI végpontok		
Az új vagy növekvő T2 léziók medián (átlagos) száma 24 hónap alatt	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
A gadolíniumot halmozó léziók medián (átlagos) száma a 24. hónapban	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Az agytérfogat medián (átlagos) %-os változása 24 hónap alatt	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† A funkcióromláshoz vezető progresszió meghatározása az EDSS 3 hónappal későbbi, 1 ponttal történő, igazolt emelkedése. ** p < 0,001 a placebohoz képest A klinikai végpontok összes analízise a beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) történt. Az MRI analízisekhez értékelhető adatállományokat használtak.		

A D2302 jelzésű (TRANSFORMS) egy 1 évig tartó, randomizált, kettős-vak, dupla-placebós (double-dummy), aktív-kontrollos (interferon béta-1a), fázis III vizsgálat volt, amit 1280 beteggel végeztek (közülük n = 429 kapott 0,5 mg, 420 kapott 1,25 mg fingolimodot, 431 kapott hetente egyszer 30 µg interferon béta-1a-t intramusculáris injekcióban). A kiindulási jellemzők medián értékei a következők voltak: életkor 36 év, a betegség fennállásának időtartama 5,9 év és EDSS-pontszám 2,0. A vizsgálat eredményeit a 3. táblázat mutatja. A 0,5 mg-os és az 1,25 mg-os dózisok között egyik végpont tekintetében sem volt lényeges különbség.

3. táblázat D2302 jelű vizsgálat (TRANSFORMS): a legfontosabb eredmények

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon béta-1a, 30 µg
Klinikai végpontok		
Évenkénti relapszus ráta (elsődleges végpont)	0,16**	0,33
A 12. hónapban relapszus-mentesen maradó betegek százalékaránya	83% **	71%
A 3 hónapja tartó, funkcióromláshoz vezető, igazolt progresszió aránya†	6%	8%
Relatív házárd (95%-os CI)	0,71 (0,42; 1,21)	
MRI végpontok		
Az új vagy növekvő T2 léziók medián (átlagos) száma 12 hónap alatt	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
A gadolíniumot halmozó léziók medián (átlagos) száma a 12. hónapban	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Az agytérfogat medián (átlagos) %-os változása 12 hónap alatt	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† A funkcióromláshoz vezető progresszió meghatározása az EDSS 3 hónappal későbbi, 1 ponttal történő, igazolt emelkedése. ** p < 0,01, *p < 0,01 az interferon béta-1a-hoz képest A klinikai végpontok összes analízise a beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) történt. Az MRI analízisekhez értékelhető adatállományokat használtak.		

Azok a betegek, akik befejezték a 12 hónapos TRANSFORMS fő vizsgálatot, beléphettek egy, a dózis tekintetében vak, kiterjesztett vizsgálatba (D2302E1), és fingolimodot kaptak. Összesen 1030 beteget vontak be, ugyanakkor közülük 3 beteg nem kapott kezelést (n = 356 kapta tovább a 0,5 mg-ot, 330 kapta tovább az 1,25 mg-ot, 167 lett átállítva interferon béta-1a-ról 0,5 mg-ra, és 174 lett átállítva interferon béta-1a-ról 1,25 mg-ra). Tizenkét hónap után (24 hónap) 882 beteg (86%) vett még mindig részt a vizsgálatban. A 12. és 24. hónap között a fő vizsgálatban 0,5 mg fingolimodot kapó betegek közül azoknál, akik továbbra is 0,5 mg-ot kaptak, az évenkénti relapszus-ráta 0,20 volt (0,19 a fő vizsgálatban). Az interferon béta-1a-ról 0,5 mg fingolimodra átállított betegeknél az évenkénti relapszus-ráta 0,33 volt (0,48 a fő vizsgálatban).

A D2301 és D2302 jelzésű vizsgálatok összesített eredményei az évenkénti relapszus-ráta komparátorhoz viszonyított konzisztens és statisztikailag szignifikáns csökkenését mutatták az alábbi alcsoportok esetén: nem, életkor, sclerosis multiplex korábbi kezelése, betegség kiindulási aktivitása, vagy kiindulási mozgáskorlátozottság.

A klinikai vizsgálati adatok további elemzése a relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő betegek nagyon aktív alcsoportjában konzisztens terápiás hatásokat igazolt.

Gyermekek és serdülők

A fingolimod 0,25 mg vagy a 0,5 mg naponta egyszeri adagjainak (a testsúly- és az expozíciómérés alapján kiválasztott adag) hatásosságát és biztonságosságát 10 és < 18 év közötti életkorú, relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő, gyermekgyógyászati betegek esetében igazolták.

A D2311 (PARADIGMS) egy kettős-vak, dupla-placebós (double-dummy), aktív-kontrollos, rugalmas időtartamú, legfeljebb 24 hónapos vizsgálat volt, amelyben 215, 10 és < 18 év közötti életkorú beteg vett részt (n = 107 a fingolimodot kapott, n = 108 pedig hetente egyszer 30 µg interferon béta-1a-t kapott intramuscularis injekcióban).

A kiindulási jellemzők medián értékei a következők voltak: 16 év, a betegség medián időtartama 1,5 év, EDSS pontszám: 1,5. A betegek többségénél a Tanner-stádium 2 vagy annál magasabb volt (94,4%), a testsúly pedig >40 kg (95,3%). Összefoglalva, a betegek közül 180-an (84%) fejezték be a vizsgálat alapfázisát a vizsgálati készítmény alkalmazásával (n = 99 [92,5%] a fingolimod csoportban, 81 [75%] az interferon béta-1a csoportban). A végpontokra vonatkozó eredményeket a 4. táblázat mutatja be.

4. táblázat D2311 jelzésű (PARADIGMS) vizsgálat: a legfontosabb eredmények

	Fingolimod 0,25 mg vagy 0,5 mg	Interferon béta-1a 30 µg
Klinikai végpontok	N = 107	N = 107 [#]
Évenkénti relapszus ráta (elsődleges végpont)	0,122**	0,675
A 24. hónapban relapszus mentesen maradó betegek százalékaránya	85,7**	38,8
MRI végpontok		
Az új vagy újonnan növekvő T2 léziók számának évenkénti rátája	n = 106	n = 102
Korrigált átlag	4,393**	9,269
A gadolíniumot halmozó T1 léziók száma vizsgálatonként a 24. hónapig	n = 105	n = 95
Korrigált átlag	0,436**	1,282
Az agyi atrophia évenkénti rátája a vizsgálat megkezdése és legfeljebb a 24. hónap között	n = 96	n = 89
Legkisebb négyzetes átlag	-0,48*	-0,80
# Egy, interferon béta-1a intramuscularis injekciós kezelésre randomizált beteg nem tudta lenyelni a kétszeresen álcázott gyógyszert, és kizárásra került a vizsgálatból. A beteget kizárták a teljes analízis és a biztonságossági halmazból.		
* p < 0,05, ** p < 0,001, az interferon béta-1a-hoz képest.		
A klinikai végpontok elemzését a teljes analízis halmazzal végezték.		

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A farmakokinetikai adatok egészséges felnőtt önkéntesektől, vesetranszplantált felnőtt betegektől és sclerosis multiplexben szenvedő felnőtt betegektől származnak.

A hatásosságért felelős, farmakológiailag aktív metabolit a fingolimod-foszfát.

Felszívódás

A fingolimod felszívódása lassú (12-16 órás t_{max}) és extenzív ($\geq 85\%$). A látszólagos abszolút orális biohasznosulás 93% (95%-os konfidencia intervallum: 79-111%). A dinamikus egyensúlyi állapotú vérkoncentráció napi egyszeri adagolást követően 1-2 hónapon belül alakul ki, és a dinamikus egyensúlyi állapotú szint megközelítőleg 10-szer magasabb, mint a kezdő dózis esetén mért.

A táplálkozás nem változtatja meg a fingolimod C_{max} -át vagy expozícióját (AUC). A fingolimod-foszfát C_{max} -a enyhén, 34%-kal csökkent, de az AUC változatlan volt. Ezért a Gilenya étkezéstől függetlenül is szedhető (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A fingolimod eloszlása a vörösvértestekben magas, a vérsejt-frakcióban ez 86%. A fingolimod-foszfát vérsejtekbe történő felvétele alacsonyabb ez < 17%. A fingolimod és a fingolimod-foszfát nagymértékben (>99%) kötődik a fehérjékhez.

A fingolimod nagymértékben megoszlik a test szöveteiben, megoszlási térfogata mintegy 1200±260 liter. Egy vizsgálat, melynek során négy egészséges önkéntes egyszeri intravénás, jódizotóppal jelzett fingolimod analógot kapott, azt mutatta, hogy a fingolimod bejut az agyba. Tizenhárom, sclerosis multiplexben szenvedő, 0,5 mg/nap Gilenya-t kapó férfi beteggel végzett vizsgálatban a fingolimod (fingolimod-foszfát) átlagos mennyisége dinamikus egyensúlyi állapotban a szájon át beadott (0,5 mg) adagnál kb. 10 000-szer alacsonyabb volt az ejakulátumban.

Biotranszformáció

Emberben a fingolimod a fingolimod-foszfát farmakológiailag aktív (S)-enantiomerjévé reverzibilis sztereoszelektív foszforiláció útján alakul át. A fingolimod eliminációja elsősorban a CYP 4F2 és esetleg más izoenzimek által katalizált oxidatív biotranszformáció, és az azt követő, inaktív metabolittá történő, zsírsavhoz hasonló lebomlás. Megfigyelték, hogy a fingolimod farmakológiailag inaktív, nem poláros ceramid-analógjainak képződése útján megy végbe. A fingolimod metabolizmusában résztvevő legfontosabb enzimet részben azonosították, és az vagy a CYP4F2 vagy a CYP3A4 lehet.

A [¹⁴C] fingolimod egyszeri, per os adását követően az összes, izotóppal jelölt összetevőnek az adagolást követően legfeljebb 34 nappal később, a vérben lévő, fő, a fingolimoddal összefüggésbe hozható komponensei, az AUC-ben való részvételük alapján következtetve: maga a fingolimod (23%), a fingolimod-foszfát (10%) és az inaktív metabolitok (M3 karboxilátsav metabolit (8%), M29 ceramid metabolit (9%) és M30 ceramid metabolit (7%)).

Elimináció

A fingolimod vérből történő clearance-e 6,3±2,3 l/h, és az átlagos látszólagos terminális felezési ideje (t_{1/2}) 6-9 nap. A fingolimod és a fingolimod-foszfát vérszintje a terminális fázisban párhuzamosan csökken, ami mindkettő esetén hasonló felezési időhöz vezet.

Szájon át történő adását követően az adag kb. 81%-a lassan, inaktív metabolitok formájában választódik ki a vizeletbe. A fingolimod és a fingolimod-foszfát nem választódik ki változatlan formában a vizelettel, de ezek a fő komponensek a székletben, melyek mennyisége mindkét esetben kevesebb mint 2,5%. Harmincnégy nap után a visszanyerhető mennyiség az alkalmazott dózis 89%-a.

Linearitás

A fingolimod- és a fingolimod-foszfát-koncentráció napi egyszeri 0,5 mg és 1,25 mg-os dózisok többszöri adása után látszólag a dózissal arányos módon növekszik.

Jellemzői speciális betegcsoportokban

A fingolimod és a fingolimod-foszfát farmakokinetikai tulajdonságai nem térnek el egymástól férfiakkal és nőknél, különböző etnikai eredetű betegeknél, vagy enyhén - súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél.

Az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos mértékben beszűkült májműködésű betegeknél (Child-Pugh A, B és C stádium) nem észlelték a fingolimod C_{max} változását, de a fingolimod AUC-je sorrendben 12%-kal, 44%-kal és 103%-kal emelkedett. A súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél (Child-Pugh C stádium) a fingolimod-foszfát C_{max}-a 22%-kal csökkent, és az AUC nem változott lényegesen. A fingolimod-foszfát farmakokinetikáját az enyhe vagy közepesen súlyos mértékben

beszűkült májműködésű betegeknel nem vizsgálták. A fingolimod látszólagos eliminációs felezési ideje az enyhén beszűkült májműködésű betegeknel változatlan, de a közepesen súlyos vagy súlyos mértékben beszűkült májműködésű betegeknel kb. 50%-kal megnyúlt.

A fingolimod a súlyosan beszűkült májműködésű betegeknel (Child-Pugh C stádium) nem alkalmazható (lásd 4.3 pont). A fingolimod adását az enyhén vagy közepesen súlyosan beszűkült májműködésű betegeknel óvatosan kell elkezdni (lásd 4.2 pont).

A 65 évnél idősebb betegekkel szerzett klinikai tapasztalat és farmakokinetikai információ korlátozott. A Gilenya-t a 65 éves és idősebb betegeknel óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati (10 éves vagy annál idősebb) betegeknel a fingolimod-foszfát koncentrációk nyilvánvalóan az adaggal arányosan növekednek a 0,25 mg-os és a 0,5 mg-os adag között.

A fingolimod-foszfát dinamikus egyensúlyi koncentrációja napi 0,25 mg vagy 0,5 mg fingolimod alkalmazása után körülbelül 25%-kal alacsonyabb gyermekgyógyászati (10 éves vagy annál idősebb) betegeknel, a naponta egyszer 0,5 mg fingolimoddal kezelt felnőtteknél mérhető koncentrációhoz képest.

A 10 éves kor alatti gyermekgyógyászati betegekkel vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A fingolimod preklinikai biztonságossági profilját egereken, patkányokon, kutyákon és majmokon értékelték. Egy 2-éves vizsgálatban a 0,5 mg-os napi dózis melletti humán szisztémás expozíció (AUC) megközelítőleg 4-szeres értékét képviselő 0,15 mg/kg-os és magasabb dózisok mellett a fő célszervek több fajnál is a nyirokrendszer (lymphopenia és lymphoid atrophia), a tüdők (szervtömeg-növekedés, sima izom hypertrophia a bronchio-alveolaris junctioban), valamint a szív (negatív chronotrop hatás, vérnyomás-emelkedés, perivascularis elváltozások és myocardium degeneratio); és csak patkányoknál az erek (angiopathia) voltak.

Egy patkányokon végzett 2 éves bioassay vizsgálatban a fingolimod 2,5 mg/kg-os maximális tolerált dózisáig nem észleltek karcinogenitásra utaló bizonyítékot, ami a 0,5 mg-os dózis mellett észlelt humán szisztémás expozíciónál (AUC) mintegy 50-szer magasabb határértéket képvisel. Ugyanakkor egy egerekkel végzett, 2 évig tartó vizsgálatban 0,25 mg/kg-os és magasabb dózisok mellett a malignus lymphoma előfordulási gyakoriságának növekedését észlelték, ami a 0,5 mg-os napi dózis mellett észlelt humán szisztémás expozíciónál (AUC) mintegy 6szor magasabb határértéket képvisel.

A fingolimod az állatkísérletekben nem volt sem mutagén, sem klasztogén.

Hím és nőstény patkányoknál a legmagasabb vizsgált adagokig (10 mg/kg) a fingolimodnak nem volt hatása a spermiumszámra/motilitásra, ami a 0,5 mg-os napi dózis mellett észlelt humán szisztémás expozíciónál (AUC) mintegy 150-szer magasabb határértéket képvisel.

A fingolimod patkányoknál 0,1 mg/kg-os vagy magasabb dózisokban teratogén volt. A patkányok gyógyszer-expozíciója ennél a dózisonál hasonló volt a terápiás dózissal (0,5 mg) kezelt betegekéhez. A leggyakoribb foetalis visceralis malformatiók közé tartozott a nyitott truncus arteriosus Botalli és a ventricularis septum defectus. A teratogén potenciált nyulaknál nem tudták teljes mértékben megállapítani, azonban 1,5 mg/kg-os és magasabb dózisokban fokozott embrio-foetalis toxicitást tapasztaltak, és 5 mg/kg-os adagoknál az életképes foetusok számának csökkenését és a foetalis növekedés retardációját észlelték. A nyulak gyógyszer-expozíciója ezeknél a dózisoknál hasonló volt a betegekéhez.

Patkányoknál anyai toxicitást nem okozó dózisok mellett a korai postpartum időszakban az F1 generációba tartozó utódok túlélése lecsökkent. Ugyanakkor az F1 generációba tartozó utódok testsúlyát, fejlődését, viselkedését és fertilitását nem befolyásolta a fingolimod.

A fingolimod a laktáció alatt 2-szer - 3-szor magasabb koncentrációban választódott ki a kezelt állatok anyatejébe, mint ami az anyai plazmában volt észlelhető. A fingolimod és annak metabolitjai vemhes nyulaknál átjutnak a placentáris barrieren.

Fiatal állatokkal végzett vizsgálatok

Fiatal patkányokkal végzett két toxicitási vizsgálat eredményei szerint a készítmény kis mértékben hatással van a neurológiai-viselkedési válaszareakcióra, késleltette a nemű érést, és csökkentette az ismételt KLH (lyukas csigából nyert hemocianin) stimulálással kiváltott immunválaszt, amelyeket nem tekintettek nemkívánatosnak. Összefoglalva, a fingolimod fiatal állatoknál jelentkező, kezeléssel összefüggő hatásai megfeleltek a hasonló szintű adagokat kapó felnőtt patkányoknál megfigyelt hatásokkal, a 1,5 mg/kg vagy annál nagyobb adagokat kapó fiatal állatokban megfigyelt csont ásványianyag-sűrűségi változások és a negatív neurológiai-viselkedési változások kivételével, valamint azzal az eltéréssel, hogy a fiatal patkányok tüdejében nem volt kimutatható simaizom atrophia.

Környezeti kockázatbecslés

A Gilenya-nak a sclerosis multiplex relapszáló formájában szenvedő betegeknél történő alkalmazása várhatóan nem veszélyezteti a környezetet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Gilenya 0,25 mg kemény kapszula

Kapszulatöltet

Mannit
Hidroxipropil-cellulóz
Hidroxipropil-betadex
Magnézium-sztearát

Kapszula héj

Zselatin
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)

Jelölőfesték

Sellak (E904)
Fekete vas-oxid (E172)
Propilénglikol (E1520)
Tömény ammóniaoldat (E527)

Gilenya 0,5 mg kemény kapszula

Kapszulatöltet

Mannit
Magnézium-sztearát

Kapszula héj

Zselatin

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

Jelölőfesték

Sellak (E904)

Vízmentes etanol

Izopropil-alkohol

Butil-alkohol

Propilénglikol (E1520)

Tisztított víz

Tömény ammóniaoldat (E527)

Kálium-hidroxid

Fekete vas-oxid (E172)

Sárga vas-oxid (E172)

Titán-dioxid (E171)

Dimetikon

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Gilénya 0,25 mg kemény kapszula

18 hónap

Gilénya 0,5 mg kemény kapszula

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Gilénya 0,25 mg kemény kapszula

28 kemény kapszulát tartalmazó PVC/PVDC/alumínium buborékcsomagolás.

7 × 1 kemény kapszulát tartalmazó, PVC/PVDC/alumínium, adagonként perforált buborékcsomagolás.

Gilénya 0,5 mg kemény kapszula

7, 28 vagy 98 kemény kapszulát tartalmazó PVC/PVDC/alumínium buborékcsomagolás vagy

84 kemény kapszulát (3 × 28 darabos kiszerelés) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

7 × 1 kemény kapszulát tartalmazó, PVC/PVDC/alumínium, adagonként perforált buborékcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Gilenya 0,25 mg kemény kapszula

EU/1/11/677/007-008

Gilenya 0,5 mg kemény kapszula

EU/1/11/677/001-006

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. március 17.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. november 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A GILENYA egyes Tagállamokban történő forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktató program formáját és tartalmát illetően, beleértve a média kommunikációt, a terjesztési módokat, illetve bármely más a program vonatkozásában felmerülő kérdést.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy y minden egyes Tagállamban, ahol a GILENYA forgalomba kerül, minden a GILENYA-t várhatóan felírni szándékozó orvost ellát egy Orvosoknak szóló Információs Csomaggal, amely a következő anyagokat tartalmazza:

1. Alkalmazási előírás;
2. A GILENYA rendelése előtti ellenőrzőlista orvosok számára felnőtt és gyermekgyógyászati betegek esetén, beleértve a „fingolimod terheesség kimenetelére gyakorolt hatásait intenzíven monitorozó program”-mal és „Terheességi Expzíciaó Regiszter”-rel kapcsolatos információkat is;
3. A betegek számára készült emlékeztető kártya, amellyel minden beteget, azok szüleit (illetve jogi képviselőit) és gondozóit el kell látni.

Orvosoknak szóló ellenőrzőlista

Az orvosoknak szóló ellenőrzőlista az alábbi, fontos üzeneteket kell, hogy tartalmazza:

- Monitorozási követelmények a kezelés megkezdésekor:

Az első adag előtt

- A GILENYA első dózisa előtt egy kiindulási EKG-t kell végezni;
- A GILENYA első dózisa előtt vérnyomásmérést kell végezni;
- A kezelés elkezdése előtt (6 hónapon belül) májfunkciós vizsgálatot kell végezni;
- A GILENYA kezelés elkezdése előtt egy szemészeti vizsgálatot kell megszervezni a diabetes mellitusos betegeknek vagy azoknak, akiknek az anamnézisében uveitis szerepel.

Az első dózist követő 6 órában

- A GILENYA első dózisének beadása után a betegnél 6 órán át monitorozni kell a bradycardia okozta panaszokat és tüneteket, beleértve a pulzus és a vérnyomás óránkénti ellenőrzését is. Folyamatos (valós idejű) EKG-monitorozás javasolt;
- A 6 órás monitorozási időszak végén EKG-t kell készíteni.

Az első dózist követő 6. és 8. óra között

- Ha a szívverésszám a legalacsonyabb értéket az első dózis után a hatórási időpontban éri el, akkor a szívverésszám monitorozását legalább 2 órával meg kell hosszabbítani, mindaddig, amíg a pulzusszám újra emelkedni nem kezd.

- Ajánlás a kezelés megszakítása utáni, a GILENYA-kezelés újratekzdésére vonatkozóan:
A kezelés megszakítása után az első dózis esetén ugyanaz a monitorozás javasolt, mint a kezelés elkezdésekor, ha:
 - A kezelést 1 vagy több napig megszakítják a kezelés első 2 hete alatt;
 - A kezelést több mint 7 napig megszakítják a kezelés 3. és 4. hete alatt;
 - A legalább egyhónapos terápia után a kezelést több mint 2 hétre megszakítják.

- Ajánlás az egész éjszakán át tartó monitorozásra az első dózist követően (vagy ha az első dóziszra vonatkozó monitorozást alkalmazzák a kezelés ismételt elkezdése alatt):
 - Meg kell hosszabbítani a szívverésszám egészségügyi intézményben végzett monitorozását legalább egész éjszakára, és mindaddig, amíg a betegeknél észlelt elváltozások megszűnnek a kezelés elkezdésekor/újratekedésekor végzett monitorozás alatt szükséges gyógyszeres beavatkozás esetén. Az első dózissal járó monitorozási stratégiát a GILENYA második dózisa után is meg kell ismételni;
 - Meg kell hosszabbítani a szívverésszám egészségügyi intézményben végzett monitorozását legalább egész éjszakára, és mindaddig, amíg a betegeknél észlelt elváltozások megszűnnek:
 - Ha bármikor harmadfokú AV-block alakul ki.
 - Ha a 6 órás időpontban:
 - a. a szívverésszám < 45 szívverés/perc, < 55 szívverés/perc a 12 év feletti gyermekeknél, illetve < 60 szívverés/perc a tíz és 12 éves kor közötti gyermekeknél;
 - b. újonnan megjelenő másodfokú vagy magasabb fokú AV-block esetén;
 - c. ha a QTc-távolság ≥ 500 msec.

- A GILENYA ellenjavallt az alábbi betegeknél:
 - Ismert immunhiányos szindróma.
 - Olyan betegeknél, akiknél fokozott az opportunista fertőzések kockázata, beleértve a legyengült immunrendszerű betegeket is (köztük azokat, akik jelenleg kapnak immunszuppresszív kezelést vagy azokat, akiknek az immunrendszere korábbi kezelés miatt gyengült le).
 - Súlyos, aktív fertőzések, aktív, krónikus fertőzések (hepatitis, tuberculosis).
 - Ismert, aktív malignus megbetegedések.
 - Súlyosan beszűkült májműködés (Child Pugh C stádium).
 - Az előző 6 hónapban myocardialis infarctusban (MI), instabil angina pectorisban, strokeban/transiens ischaemiás attackban (TIA), dekompenzált szívelégtelenségben (ami kórházi kezelést igényel) vagy New York Heart Association (NYHA) III./IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek.
 - Az Ia osztályú vagy III osztályú antiarrhythmias szerekekkel végzett antiarrhythmias kezelést igénylő, súlyos szívritmuszavarokban szenvedő betegek.
 - Másodfokú, Mobitz II típusú atrioventricularis (AV) blokkban vagy harmadfokú AV blokkban vagy sick sinus szindrómában szenvedő betegek, ha nincs pacemakerük.
 - Olyan betegek, akiknek a kiindulási QTc távolságuk ≥ 500 msec.
 - A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

- A GILENYA alkalmazása nem javasolt az alábbi betegeknél:
 - sino-atrialis block,
 - a QTc-távolság megnyúlása > 470 msec (felnőtt nők), a QTc > 460 msec (lány gyermekek), vagy > 450 msec (férfiak és fiú gyermekek);
 - az anamnézisben szereplő szívleállás;
 - súlyos alvási apnoe;
 - az anamnézisben szereplő, tünetekkel járó bradycardia;
 - az anamnézisben szereplő, visszatérő ájulás;
 - nem beállított hypertonia.

Ha a GILENYA-kezelést ilyen betegeknél mérlegelik, akkor a várható előnyök meg kell haladják a lehetséges kockázatokat, és a megfelelő monitorozás meghatározása érdekében kardiológussal kell konzultálni, legalább az egész éjszakán át tartó, meghosszabbított monitorozás javasolt.

- A GILENYA alkalmazása nem javasolt az olyan betegeknél, akik olyan gyógyszereket szednek egyidejűleg, amelyekről ismert, hogy csökkentik a pulzusszámot. Ha a GILENYA-kezelést ilyen betegeknél mérlegelik, akkor a várható előnyök meg kell haladják a lehetséges kockázatokat, és egy, a pulzusszámot nem csökkentő kezelésre történő átállítás érdekében, vagy ha az nem lehetséges, a megfelelő monitorozás meghatározása érdekében kardiológussal kell konzultálni. Legalább az egész éjszakán át tartó, meghosszabbított monitorozás javasolt.
- A GILENYA csökkenti a perifériás vérben a lymphocyta-számot. A kezelés megkezdése előtt (azaz 6 hónapon belül vagy a korábbi kezelés abbahagyása után) minden betegnél ellenőrizni kell a perifériás lymphocyta-számot (teljes vérkép), és azt a kezelés alatt is monitorozni kell. A kezelést meg kell szakítani ha a $0,2 \times 10^9/l$ alatti abszolút lymphocyta-szám megerősítésre került. A Gilenya-kezelés újraindításakor az engedélyezett naponta egyszer 0,5 mg adagot (illetve a tíz éves, vagy afeletti ≤ 40 kg testsúlyú gyermekgyógyászati betegeknél a naponta egyszer 0,25 mg adagot) kell alkalmazni. Más adagolási rezsimek alkalmazását nem hagyták jóvá.
- A GILENYA-nak immunszuppresszív hatása van, ami a betegeket fertőzés kockázatára predisponálja, beleértve az opportunisták fertőzéseket is, amelyek végzetes kimenetűek is lehetnek, és növeli a lymphomák (beleértve mycosis fungoides) és egyéb malignitások, különösen a cutan malignitások kialakulásának kockázatát. A felügyeletnek magába kell foglalnia mind a bőr rosszindulatú betegségére, mind a mycosis fungoidesre irányuló éberséget. Az orvosoknak körültekintően monitorozniuk kell a betegeket, különösen azokat, akiknek kísérőbetegségeik vannak, vagy ismert kockázati tényezők állnak fent náluk, mint például a korábbi immunszuppresszív kezelés. Ha erre a kockázatra van gyanú, akkor az orvosnak esetről esetre a kezelés abbahagyását kell mérlegelnie.
 - A súlyos, aktív fertőzésben szenvedő betegek kezelésének elkezdését a fertőzés megszűnéséig halasztani kell. Mérlegelni kell a kezelés súlyos fertőzések alatti felfüggesztését. Az additív immunrendszeri hatások kockázata miatt a daganatellenes, immunmoduláló vagy immunszuppresszív terápiákat nem szabad egyidejűleg alkalmazni. Ugyanezen okból, gondos mérlegelést követően döntést kell hozni a kortikoszteroidokkal végzett hosszan tartó egyidejű kezeléstről.
 - A basalsejtes carcinomával és más bőrdaganattal, így melanoma malignum, laphámsejtes carcinoma, Kaposi-sarcoma és Merkel-sejtes carcinoma előfordulásával kapcsolatosan éberség, és emellett a kezelés elkezdése előtt és utána legalább 6–12 havonta a bőr vizsgálata javasolt, a klinikus megítélésének figyelembe vételével. A betegeket potenciálisan basalsejtes carcinomára gyanús léziók észlelésekor bőrgyógyászhoz kell utalni. A betegeket óvatosságra kell inteni, hogy fényvédelem nélkül kerüljék a napfényt. Ezek a betegek nem kaphatnak egyidejűleg UV B sugárzással végzett fototerápiát vagy PUVA fotokemoterápiát.
- A betegeket utasítani kell, hogy a GILENYA-kezelés alatt és azt követően legfeljebb két hónapig azonnal jelentsék kezelőorvosuknak a fertőzésekre utaló panaszokat és tüneteket.
 - Azoknak a betegeknél, akiknek a panaszai és tünetei cryptococcus meningitisre utalnak, azonnali diagnosztikus vizsgálaton kell átesniük, és a diagnózis megállapítása esetén megfelelő kezelést kell kezdeni. Cryptococcus meningitis (olykor végzetes) kimenetű eseteit jelentették, körülbelül 2-3 éves kezelés után, jóllehet a pontos kapcsolat a kezelés időtartamával nem ismert.
 - A kezelőorvosnak fokozottan figyelni kell a PML-re utaló klinikai tünetekre vagy MRI leletekre. PML gyanúja esetén, a GILENYA-kezelést a PML kizárásáig fel kell függeszteni. A PML esetek körülbelül 2-3 éves monoterápia után fordultak elő bár a kezelés időtartamával való pontos összefüggés nem ismert.

- Specifikus javaslatokat a GILENYA-kezelést kezdő vagy aktuálisan azt kapó betegek vakcinációjával kapcsolatban. A kórtörténetben egészségügyi szakember által igazoltan szereplő bárányhimlő, vagy a varicella elleni vakcinával dokumentáltan megtörtént teljes oltási sorozat hiányában a betegek varicella zoster vírus (VZV) ellenes antitest státuszát ellenőrizni kell. Ha a vizsgálat negatív, akkor teljes varicella oltási sorozat beadása ajánlott, és a kezelés megkezdését 1 hónappal el kell halasztani annak érdekében, hogy a vakcináció hatása teljes mértékben kialakuljon.
- A forgalomba hozatalt követően humán papillomavírus (HPV) fertőzésről, ezen belül papilloma, dysplasia, szemölcsök és HPV-vel összefüggő rák kialakulásáról számoltak be. A szokásos gyakorlatnak megfelelő rákszűrés, így Papanicolau-teszt elvégzése és a HPV-vel kapcsolatos rákos megbetegedés elleni védőoltás beadása javasolt.
- Egy teljes szemészeti vizsgálat elvégzése megfontolandó:
 - A GILENYA-kezelés elkezdése után 3-4 hónappal, a gyógyszer indukálta macula oedema következtében kialakuló látásromlás korai kimutatása érdekében;
 - A GILENYA-kezelés alatt a diabetes mellitusos betegeknél vagy azoknál, akiknek az anamnézisében uveitis szerepel.
- A GILENYA teratogén. Ezért a fogamzóképes korban lévő nőknek, beleértve a serdülő korú lányokat a GILENYA-kezelés alatt a terhességet el kell kerülnie. A kezelés elkezdése előtt negatív terhességi teszteredmény megerősítése szükséges, és ezt megfelelő időközönként meg kell ismételni;

A fogamzóképes nőket, így a serdülő lányokat is, és azok szüleit (vagy jogi képviselőit), illetve gondozóikat tájékoztatni kell a magzatra gyakorolt súlyos kockázatról. A kezelés alatt és kezelés abbahagyása után még legalább 2 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

A kezelés ideje alatt a nőknek nem szabad teherbe esniük. A kezelést abba kell hagyni, ha a beteg teherbe esik.

- A GILENYA-kezelés 1., 3., 6., 9. és 12. hónapjában, majd azt követően rendszeres időközönként a májműködést ellenőrizni kell; az engedélyezett naponta egyszer 0,5 mg adagot (illetve a tíz éves, vagy annál idősebb ≤ 40 kg testsúlyú gyermekgyógyászati betegeknél a naponta egyszer 0,25 mg adagot) kell alkalmazni. Más adagolási rezsimek alkalmazását nem hagyták jóvá.
- A forgalomba hozatalt követően a fingolimod leállításakor ritkán a betegség súlyos exacerbációja fordult elő egyes betegeknél. Tekintetbe kell venni a kivételesen magas betegségaktivitás kiújulásának lehetőségét.
- Görcsrohamok, így status epilepticus, előfordulásáról számoltak be. Az orvosoknak fokozottan figyelnie kell a görcsrohamok előfordulását, és különösen valamilyen alapbetegségben szenvedőknél, vagy olyan betegek esetében, akiknek kórtörténetében vagy családi anamnézisében epilepszia szerepel.
- A kezelőorvosoknak éves alapon újra kell értékelniük a GILENYA-kezelés előnyét és kockázatát minden egyes betegnél, különösen a gyermekgyógyászati betegeknél.
- A kezelőorvosnak el kell látnia a betegeket/szülőket/gondozókat egy, a betegek/szülők/gondozók számára készült emlékeztető kártyával.

A biztonságossági profil gyermekgyógyászati betegeknél hasonló a felnőttekéhez, így a felnőttek esetében érvényes figyelmeztetések és óvintézkedések a gyermekgyógyászati betegekre is alkalmazandók.

Különösen a gyermekgyógyászati betegeknél a kezelőorvosnak:

- El kell végeznie a Tanner-stádium értékelést, valamint meg kell mérnie a testmagasságot és a testsúlyt a szokásos ellátás keretében;
- El kell végeznie a cardiovascularis monitorozást;
- Meg kell tennie az első adag alkalmazásakor/a 0,25 mg-ról 0,5 mg napi adagra történő átállítás során a bradyarritmiával kapcsolatos óvintézkedéseket;
- Figyelnie kell a betegnél a depresszió és szorongás okozta panaszokat és tüneteket;
- Kifejezett hangsúlyt kell helyezni a gyógyszereszedési előírások betartására, valamint a betegeknél történő helytelen alkalmazásra, különös tekintettel a kezelés megszakítására és az ismételt cardiovascularis monitorozásra;
- Hangsúlyt kell helyezni a GILENYA immunszuppresszív hatására;
- A GILENYA-kezelés megkezdése előtt meg kell fontolnia a teljes vakcinációt;
- Útmutatást kell adnia a görcsrohamok monitorozásával kapcsolatban.

Betegek/szülők/gondozók számára készült emlékeztető kártya

A betegek/szülők/gondozók számára készült emlékeztető kártya az alábbi, fontos üzeneteket kell, hogy tartalmazza:

- A GILENYA első dózisa előtt egy kiindulási EKG-t kell csinálni, és vérnyomásmérést kell végezni;
- A GILENYA első adagja után a szívverésszámot 6 órán át vagy még tovább ellenőrizni kell, beleértve a pulzus és a vérnyomás óránkénti ellenőrzését is. Szükséges lehet a betegek folyamatos EKG monitorozása az első 6 órában. A 6. órában EKG-t is kell készíteni náluk, és bizonyos körülmények között az ellenőrzés részét képezheti egy egész éjszakán át tartó bentfekvés;
- A betegeknél értesíteniük kell a kezelőorvost a kezelés megszakításáról, mivel lehet, hogy az első dózissal járó monitorozási stratégiát a GILENYA-kezelés megkezdése óta eltelt idő és a megszakítás hosszától függően meg kell ismételni;
- A GILENYA első dózisa után az alacsony szívverésszámra utaló tüneteket (mint például a szédülést, a forgó jellegű szédülést, a hányingert vagy a szívdobogásérzést) a betegeknél azonnal jelenteniük kell;
- A GILENYA nem javasolt olyan betegeknél, akik szívbetegségben szenvednek, vagy akik olyan gyógyszereket szednek egyidejűleg, amelyek csökkentik a szívverésszámot, és el kell mondaniuk minden olyan orvosnak, akik megvizsgálják őket, hogy GILENYA-t szednek;
- A fertőzésekre utaló panaszokat és tüneteket, melyeket a GILENYA-kezelés alatt és azt követően még két hónapig azonnal jelenteni kell a gyógyszer felíró orvosnak;
- A rákszűrés, beleértve a Papanicolau-teszt és a HPV-vel kapcsolatos rákos megbetegedés elleni védőoltások szükségességét a felíró szakorvosnak értékelnie kell;
- A GILENYA-kezelés alatt és annak befejezését követően két hónapig azonnal jelenteniük kell a gyógyszer felíró orvosnak bármely látásromlásra utaló tüneteket;
- A GILENYA teratogén. A fogamzóképes korban lévő nőket, beleértve a serdülő lányokat is tájékoztatni kell a GILENYA súlyos magzat károsító hatására, valamint:
 - negatív terhességi teszttel kell rendelkezniük mielőtt elkezdik a GILENYA-kezelést;
 - a GILENYA-kezelés alatt és annak abbahagyása után még legalább 2 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk;
 - a GILENYA-kezelés alatt és annak abbahagyása után még legalább 2 hónapig minden (kívánt és nem kívánt) terhességet azonnal jelenteniük kell a gyógyszer felíró orvosnak;
- A kezelés elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni, és a GILENYA-kezelés 1., 3., 6., 9. és 12. hónapjában, majd azt követően rendszeres időközönként a májműködést ellenőrizni kell;

- Bőrrák előfordulásáról számoltak be a GILENYA-val kezelt, SM-ben szenvedő betegeknek. A betegeknek azonnal tájékoztatnia kell a kezelőorvosát, ha egy héten belül nem gyógyuló csomókat (pl. fényes, gyöngyházzsínű csomókat), foltokat vagy nyílt sebeket észlel a bőrén. A bőrrák tünetei a következők lehetnek: a bőrszövet kóros növekedése vagy elváltozásai (pl. szokatlan anyajegyek), amelyek színe, alakja vagy mérete idővel változik;
- Görcsroham alakulhat ki. A kezelőorvost tájékoztatni kell a már meglévő vagy a családban előforduló epilepsziáról;
- A Gilenya-kezelés leállítása a betegségaktivitás visszatérését eredményezheti. A kezelőorvosnak el kell döntenie, hogy a Gilenya-kezelés abbahagyása után hogyan és milyen módon kerül sor a monitorozásra.

Speciálisan a gyermekgyógyászati betegek számára:

A következőket kell megfontolni:

- A kezelőorvosnak el kell végeznie a Tanner-stádium értékelést, valamint meg kell mérnie a testmagasságot és a testsúlyt a szokásos ellátás keretében;
 - Az első adag alkalmazásakor, valamint a 0,25 mg-ról 0,5 mg napi adagra történő átállítás során meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket;
 - Ismert, hogy a sclerosis multiplexben szenvedő betegeknek nagyobb gyakorisággal fordul elő depresszió és szorongás, és a GILENYA-kezelésben részesülő gyermekeknek szintén jelentették ezek előfordulását;
 - Szívbetegségek monitorozására vonatkozó iránymutatás;
 - Gondoskodni kell arról, hogy a betegek betartsák a gyógyszeresedési előírásokat, és kerüljék a helytelen alkalmazást, különös tekintettel a kezelés megszakítását, és ismételjék meg a kardiológiai monitorozást;
 - A fertőzés okozta panaszok és tünetek;
 - Az epilepszia monitorozására vonatkozó iránymutatás.
- **Forgalomba hozatal követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Egy prospektív kohorsz-vizsgálat elvégzése, ami a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex kezelésére GILENYA-kezelést kezdő betegeknek a CHMP által engedélyezett protokoll alapján felméri a cardiovascularis nemkívánatos események előfordulási gyakoriságát.	A végső vizsgálati jelentés határideje 2020. december 15.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

GILENYA 0,25 mg kemény kapszula
fingolimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,25 mg fingolimod kapszulánként (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/677/008 28 kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

GILENYA 0,25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ - OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ
EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA**

1. A GYÓGYSZER NEVE

GILENYA 0,25 mg kemény kapszula
fingolimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,25 mg fingolimod kapszulánként (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 x 1 kemény kapszula

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/677/007 7 x 1 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

GILENYA 0,25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ - OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

GILENYA 0,25 mg kemény kapszula
fingolimod

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

GILENYA 0,25 mg kemény kapszula
fingolimod

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

GILENYA 0,5 mg kemény kapszula
fingolimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg fingolimod kapszulánként (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 kemény kapszula
98 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

GILENYA 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA – TÁRCA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

GILENYA 0,5 mg kemény kapszula
fingolimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg fingolimod kapszulánként (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

7 kemény kapszula
28 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

A felnyitáshoz: Az 1-essel jelölt fül erős megnyomása mellett húzza meg a 2-essel jelölt fület.

Hét
Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

GILENYA 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TÁRCÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA
(BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

GILENYA 0,5 mg kemény kapszula
fingolimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg fingolimod kapszulánként (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

84 kemény kapszulát (3 x 28 darabos kiszerezés) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/677/004

84 kapszula (3 × 28 darabos kiszerelés)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

GILENYA 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA – TÁRCA (BLUEBOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

GILENYA 0,5 mg kemény kapszula
fingolimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg fingolimod kapszulánként (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 kemény kapszula
3 kartondobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolás összetevője, melynek mindegyike 28 kemény kapszulát tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

A felnyitáshoz: Az 1-essel jelölt fül erős megnyomása mellett húzza meg a 2-essel jelölt fület.

Hét
Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/677/004

84 kapszula (3 × 28 darabos kiszerelés)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

GILENYA 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ
EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA**

1. A GYÓGYSZER NEVE

GILENYA 0,5 mg kemény kapszula
fingolimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg fingolimod kapszulánként (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 × 1 kemény kapszula

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/677/001 7 × 1 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

GILENYA 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

GILENYA 0,5 mg kemény kapszula
fingolimod

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

A TÁRCA BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

GILENYA 0,5 mg

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

3. LEJÁRATI IDŐ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

GILENYA 0,5 mg kemény kapszula
fingolimod

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Gilena 0,5 mg kemény kapszula

Gilena 0,5 mg kemény kapszula
fingolimod

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Gilena és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Gilena szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Gilena-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Gilena-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Gilena és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Gilena?

A készítmény hatóanyaga a fingolimod.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Gilena?

A Gilena-t felnőtteknél és gyermekeknél és serdülőknél (10 éves és annál idősebb) a szklerózis multiplex (SM) relapszáló-remittáló formájának kezelésére alkalmazzák, még pontosabban:

- olyan betegeknél, akik nem reagáltak egy SM-kezelésre
vagy
- olyan betegeknél, akiknek gyorsan kialakuló, súlyos szklerózis multiplexük van.

A Gilena nem gyógyítja meg a szklerózis multiplexet, de segít a bekövetkező relapszusok számának csökkentésében, és lassítja a szklerózis multiplex miatti mozgáskorlátozottság súlyosbodását.

Mi az a szklerózis multiplex?

A szklerózis multiplex az agyból és a gerincvelőből álló központi idegrendszer hosszan tartó betegsége. Szklerózis multiplexben a gyulladás elpusztítja a központi idegrendszerben lévő idegek körül található védőhüvelyt (ún. mielint), és megakadályozza az idegsejtek megfelelő működését. Ezt a folyamatot demielinizációnak nevezik.

A relapszáló-remittáló szklerózis multiplexet az ismételt rohamokban jelentkező idegrendszeri tünetek (relapszusok) jellemzik, ami a központi idegrendszerben zajló gyulladást jelzi. A tünetek betegenként különböznek, de jellemző módon közéjük tartozik a járászavar, a zsibbadás, a látási problémák vagy az egyensúlyzavar. A relapszus tünetei teljesen elmúlhatnak, ha a relapszusnak vége, de néhány tünet visszamaradhat.

Hogyan hat a Gilenya?

A Gilenya azáltal nyújt védelmet az immunrendszer központi idegrendszer ellen irányuló támadásai ellen, hogy csökkenti bizonyos fehérvérsejtek (nyiroksejtek) szabad mozgását a szervezetben, valamint úgy, hogy megakadályozza azoknak az agyba és gerincvelőbe történő eljutását. Ez gátolja a szklerózis multiplex okozta idegkárosodást. A Gilenya csökkenti a szervezet bizonyos immunreakcióit is.

2. Tudnivalók a Gilenya szedése előtt

Ne szedje a Gilenya-t

- ha **immunrendszerének reakciókészsége lecsökkent** (egy immunhiányos szindróma, egy betegség vagy az immunrendszer működését gátló gyógyszerek következtében).
 - ha **súlyos, aktív fertőzése vagy aktív, krónikus fertőzése**, például vírusos májgyulladás vagy tüdőbaja van úgy mint, hepatitisz vagy tuberkulózis.
 - ha **aktív, rákos megbetegedése** van.
 - ha **súlyos májbetegsége** van.
 - ha az előző 6 hónapban **szívrohama, anginája, szélütése vagy a szélütésre vagy a szívelégtelenség bizonyos típusaira utaló, figyelmeztető tünete volt**.
 - ha Önnek bizonyos típusú **szabálytalan vagy kóros szívverése** van (szívritmuszavar), beleértve az olyan betegeket is, akiknél az elektrokardiogram (EKG) a Gilenya adásának elkezdése előtt megnyúlt QT-távolságot mutat.
 - ha **Ön a szívritmuszavar kezelésére gyógyszert szed, vagy nemrégiben szedett**, például kinidint, dizopiramidot, amiodaront vagy szotalolt.
 - ha **allergiás** a fingolimodra vagy a gyógyszer (6. Pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Amennyiben ez érvényes Önre, **mondja el kezelőorvosának, anélkül, hogy beszédné a Gilenya-t.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Gilenya szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha **alvás közben jelentkező súlyos légzészavara van (súlyos alvási apnoe).**
- ha **azt mondták Önnek, hogy kóros az elektrokardiogramja.**
- ha **lassú szívverés okozta tünetektől szenved (pl. szédülés, hányinger vagy szívdobogásérzés).**
- ha **olyan gyógyszereket szed vagy nemrégiben szedett, amelyek lassítják a szívverését** (például béta-blokkolókat, verapamilt, diltiazemet vagy ivabradint, digoxint, antikolinészteráz szereket vagy pilokarpint),
- ha **a kórelőzményében hirtelen eszméletvesztés vagy ájulás (szinkópe) szerepel.**
- ha **védőoltást készül kapni.**
- ha **soha nem volt bárányhimlője.**
- ha **látászavara van vagy valaha volt**, vagy ha a szemfenéken lévő sárgafolt (az éleslátás helye a szemben – makula) vizenyőjére utaló egyéb tünete van (a betegség makula ödéma néven is ismert, lásd később), ha gyulladás vagy fertőzés van a szemében (érhártya-gyulladás – uveitisz) **vagy ha cukorbeteg** (ami szembetegségeket tud okozni).
- ha **májbetegsége** van.
- ha **gyógyszerekkel nem beállítható magas vérnyomása** van.
- ha **súlyos tüdőbetegsége** van vagy a dohányzástól köhög.

Amennyiben ezek bármelyike érvényes Önre, **mondja el kezelőorvosának, mielőtt alkalmazná a Gilenya-t.**

Lassú szívverés (bradikardia) és szívritmuszavar:

A kezelés kezdetén vagy az első 0,5 mg-os adag bevétele után, ha 0,25 mg-os napi adagról áll át, a Gilenya a szívverés lassulását okozza. Ennek következtében szédülhet vagy fáradtnak érezheti magát, vagy szívdobogásérzete van, vagy a vérnyomása is leeshet. **Ha ezek a hatások erőteljesek, szőljon kezelőorvosának mivel azonnali kezelésre lehet szüksége.** A Gilenya szívritmuszavart is okozhat, különösen az első adag beszedése után. A szívritmuszavar rendszerint kevesebb, mint egy nap alatt megszűnhet. A lassú szívverés általában egy hónapon belül visszatér a normális szintre.

Kezelőorvosa arra fogja kérni, hogy a Gilenya első adagjának a bevitelét követően vagy az első 0,5 mg-os adag bevétele után, ha 0,25 mg-os napi adagról áll át, óránkénti pulzus- és vérnyomásmérésre legalább 6 órán keresztül maradjon az orvosi rendelőben vagy a kórházban, így a kezelés megkezdésekor jelentkező mellékhatások esetén a szükséges intézkedések megtehetőek. A Gilenya első adagja előtt és a 6 órás megfigyelési időszak utáni EKG-vizsgálatot kell végezni Önnél. Lehet, hogy ezalatt az idő alatt kezelőorvosának folyamatosan ellenőriznie kell az Ön elektrokardiogramját. Ha a 6 órás időszak után szívverésszáma nagyon lassú vagy csökken, vagy ha az elektrokardiogramja eltéréseket mutat, akkor lehet, hogy Önt hosszabb ideig (legalább 2 órával tovább, de lehet, hogy egész éjszaka) megfigyelés alatt kell tartani, addig, amíg azok elmúlnak. Lehet, hogy ugyanez igaz akkor is, ha Ön egy, a kezelésben tartott szünet után újrameződik a Gilenya-t, ami egyaránt függ attól, hogy milyen hosszú volt a szünet, és Ön milyen hosszú ideig szedte a Gilenya-t a szünet előtt.

Ha szívritmuszavara vagy szabálytalan szívverése van, ha ezek veszélye fennáll Önnél, vagy ha az elektrokardiogramján kóros eltérés van, vagy ha szívbetegsége vagy szívelégtelensége van, akkor lehet, hogy a Gilenya nem alkalmas az Ön számára.

Ha az Ön kórelőzményében hirtelen kialakuló eszméletvesztés vagy csökkent pulzusszám szerepel, akkor lehet, hogy a Gilenya nem alkalmas az Ön kezelésére. Kardiológus (szívspecialista) fogja megvizsgálni Önt, hogy tanácsot adjon, miként kell elkezdenie a Gilenya-kezelést, beleértve az egész éjszakán át tartó megfigyelést is.

Ha olyan gyógyszereket szed, amelyek csökkenthetik a szívverésszámát, akkor lehet, hogy a Gilenya nem alkalmas az Ön kezelésére. Meg kell vizsgálnia Önt egy kardiológus, aki leellenőrzi, hogy átállítható-e más, olyan gyógyszerekre, amelyek nem csökkentik a pulzusszámát, ami így lehetővé teszi a Gilenya-kezelést. Ha az ilyen átállítás nem lehetséges, a kardiológus tanácsot ad majd, miként kell elkezdenie a Gilenya-kezelést, beleértve az egész éjszakán át tartó megfigyelést is.

Ha soha nem volt bárányhimlője

Ha soha nem volt bárányhimlője, kezelőorvosa ellenőrizni fogja a betegséget okozó vírussal szembeni védettségét (varicella zoster vírus). Ha védtelen a vírussal szemben, akkor a Gilenya-kezelés elkezdése előtt védőoltásra lehet szüksége. Ebben az esetben kezelőorvosa a teljes oltási sorozat befejezését követően egy hónapig el fogja halasztani a Gilenya-kezelés elkezdését.

Fertőzések

A Gilenya csökkenti a fehérvérsejtek számát (különösen a limfocita-számot). A fehérvérsejtek a fertőzések ellen küzdenek. A Gilenya szedésének ideje alatt (és legfeljebb még 2 hónappal a szedés befejezését követően) könnyebben kaphat fertőzéseket. Bármilyen, már meglévő fertőzése súlyosbodhat. A fertőzések súlyosak, és életveszélyesek lehetnek. Ha úgy gondolja, hogy fertőzése van, ha lázas, úgy érzi, hogy influenzás, vagy a nyak merevsége, fényérzékenység, hányinger és/vagy zavartság által kísért fejfájása van (ezeket gombafertőzés okozhatja, és az agyhártyagyulladás tünetei lehetnek), azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, mert ez súlyos és életveszélyes lehet. Ha úgy gondolja, hogy a szklerózis multiplexe rosszabbodik (pl. gyengeség vagy a látás megváltozása), vagy ha Ön bármilyen új tünetet észlel, azonnal beszéljen kezelőorvosával, mert ezek egy ritka, fertőzés okozta agyi betegség, a progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) tünetei lehetnek. A PML egy súlyos állapot, ami súlyos fogyatékossághoz vagy halálhoz vezethet.

Humán papillomavírus fertőzésről, ezen belül papillóma, diszplázia, szemölcsök és HPV-vel összefüggő rákos megbetegedésekről számoltak be Gilenya-val kezelt betegeknek. Kezelőorvosa meg fogja fontolni, hogy Önnek szüksége van-e a kezelést megelőzően HPV elleni védőoltásra. Ha Ön nő, kezelőorvosa szintén javasolni fogja a HPV szűrést.

Makula ödéma

Lehet, hogy a Gilenya szedésének elkezdése előtt kezelőorvosa szemészeti vizsgálatra akarja küldeni Önt, ha látászavara van vagy valaha volt, vagy ha a szemfenéken lévő sárgafolt (az éleslátás helye a szemben – makula) vizenyőjére utaló egyéb tünete van (a betegség makula ödéma néven is ismert, lásd később), ha gyulladás vagy fertőzés van a szemében (érhártya-gyulladás – uveitisz) vagy ha cukorbeteg.

Lehet, hogy kezelőorvosa azt akarja, hogy a Gilenya szedésének elkezdése után 3-4 hónappal szemészeti vizsgálat történjen Önnél.

A makula az ideghártyának (a retinának) egy kis területe a szemfenéken, ami lehetővé teszi, hogy alakokat és színeket lásson, és a részletek tiszták és élesek legyenek. A Gilenya a makula vizenyőjét okozhatja, ez a betegség makula ödéma néven ismert. A vizenyő rendszerint a Gilenya-kezelés első 4 hónapja alatt jelentkezik.

Önnél nagyobb a makula ödéma kialakulásának az esélye, ha **cukorbeteg**, vagy ha uveitisznek nevezett szemgyulladásra volt. Ilyen esetekben előfordulhat, hogy kezelőorvosa azt akarja, hogy a makula ödéma felismerése érdekében rendszeres szemészeti vizsgálatok történjenek Önnél.

Ha makula ödémája volt, akkor a Gilenya-kezelés ismételt elkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával.

A makula ödéma ugyanazoknak a látási tüneteknek egy részét képes előidézni, mint egy szklerózis multiplex roham (látóideg-gyulladás). Kezdetben lehet, hogy nincs is semmilyen tünet. Feltétlenül mondjon el minden, a látásában bekövetkező változást kezelőorvosának. Lehet, hogy kezelőorvosa azt akarja, hogy szemészeti vizsgálat történjen Önnél, különösen akkor, ha:

- a látóterének a középső része elhomályosodik vagy sötét részeket lát.
- a látótere közepén sötét folt alakul ki.
- probléma van a színek vagy a finom részletek érzékelésével.

Májfunkciós vizsgálatok

Nem szedheti a Gilenya-t, ha súlyos májbetegsége van. A Gilenya befolyásolhatja az Ön májműködését. Valószínűleg semmilyen tünetet nem fog észlelni, de ha azt veszi észre, hogy besárgul a bőre vagy a szeme fehérréje, ha szokatlanul sötét a vizelete, vagy megmagyarázhatatlan hányingert és hányást észlel, **azonnal szóljon kezelőorvosának!**

Ha a Gilenya szedésének elkezdése után ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli, **azonnal szóljon kezelőorvosának!**

A kezelés első 12 hónapja alatt kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog rendelni, hogy ellenőrizze az Ön májának működését. Ha a vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy probléma van a májával, akkor lehet, hogy abba kell hagynia a Gilenya-kezelést.

Magas vérnyomás

Mivel a Gilenya a vérnyomás enyhe emelkedését idézi elő, lehet, hogy kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni akarja majd az Ön vérnyomását.

Tüdőbetegségek

A Gilenya-nak enyhe hatása van a légzésfunkcióra. Azoknál a betegeknek, akiknek súlyos tüdőbetegségük van vagy a dohányzástól köhögnek, nagyobb lehet a mellékhatások kialakulásának az esélye.

Vérkép

A Gilenya-kezelés várt hatása, hogy csökken a vérben a fehérvérsejtek száma. Ez a kezelés leállítását követő 2 hónapon belül többnyire normalizálódik. Ha bármilyen vérvizsgálatot kell végezni Önnél, mondja el az orvosnak, hogy Ön Gilenya-t szed. Máskülönben előfordulhat, hogy az orvos nem tudja értelmezni a vizsgálat eredményét, és az orvosnak bizonyos típusú vérvizsgálatokhoz a szokásosnál több vér levételére is szüksége lehet.

A Gilenya elkezdése előtt kezelőorvosa meg fog győződni arról, hogy van-e elegendő fehérvérsejt az Ön vérben, és lehet, hogy rendszeresen meg akarja ismételni az ellenőrzést. Abban az esetben, ha nincs elegendő fehérvérsejtje, akkor lehet, hogy abba kell hagynia a Gilenya-kezelést.

Poszterior reverzibilis encefalopátia szindróma (PRES)

Ritkán egy poszterior reverzibilis encefalopátia szindróma (PRES) nevű kórképet jelentettek a Gilenya-val kezelt szklerózis multiplexes betegeknél. Tünetei közé tartozhatnak a hirtelen kialakuló, súlyos fejfájás, zavartság, görcsrohamok és látászavarok. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön a Gilenya-kezelés során ezen tünetek bármelyikét észleli, mert az súlyos lehet.

Bőrrák

A Gilenya-val kezelt, szklerózis multiplexben szenvedő betegeknél bőrrákokról számoltak be. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen csomót (pl. fényes, gyöngyházfényű csomót) foltot vagy nyílt sebet észlel a bőrén, ami nem gyógyul meg heteken belül. A bőrrák tünetei közé tartozhat a bőrszövet kóros növedéke vagy megváltozása (például szokatlan anyajegyek), a színük, formájuk vagy méretük megváltozása az idő múlásával. Mielőtt elkezd alkalmazni a Gilenya-t, a bőr vizsgálata szükséges, hogy ellenőrizték, van-e bármilyen csomó a bőrén. Kezelőorvosa rendszeresen fog bőrvizsgálatot végezni a Gilenya-kezelése alatt. Ha Önnél bőrproblémák alakulnak ki, akkor kezelőorvosa bőrgyógyászhoz utalhatja Önt, aki a konzultáció után dönthet úgy, hogy Önnek fontos lenne rendszeres vizsgálaton részt vennie.

Napozás és a napfénnel szembeni védelem

A fingolimod gyengíti az Ön immunrendszerét. Ez növeli Önnél a rákos daganatok, különösen a bőrrák kialakulásának kockázatát. Az alábbi módszerekkel védenie kell magát a napfénytől és az ibolyántúli (UV) sugárzástól:

- viseljen megfelelő védőruházatot,
- az UV-védelem érdekében alkalmazzon rendszeresen magas fényvédő faktorú naptejet.

Időskorú betegek

A Gilenya-val az idős (65 év feletti) betegek esetén szerzett tapasztalat korlátozott. Beszéljen kezelőorvosával, ha ezzel kapcsolatban bármi nyugtalanítja.

Gyermekek és serdülők

A Gilenya nem 10 év alatti gyermekek számára készült; és az ebbe a korcsoportba tartozó, szklerózis multiplexben szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

A fent felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések gyermekekre és serdülőkre is vonatkoznak. Az alábbi információk kifejezetten fontosak gyermekek és serdülők, valamint gondozóik számára:

- A Gilenya-kezelés megkezdése előtt a kezelőorvos ellenőrizni fogja az oltási státuszt. Ha bizonyos oltásokat még nem kapott meg, szükség lehet arra, hogy ezeket a Gilenya-kezelés megkezdése előtt beadják.
- Az első alkalommal, amikor beveszi a Gilenya-t, vagy amikor napi 0,25 mg-os adagról átvált 0,5 mg-os napi adagra, a kezelőorvosa ellenőrizni fogja a szívfrekvenciáját és a szívritmusát (lásd fent a „Lassú szívverés (bradikardia) és szívritmuszavar” részt).
- Ha görcsrohamokat észlel a Gilenya-kezelés előtt vagy közben, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Ha depresszió vagy szorongás áll fenn Önnél, vagy ha a Gilenya-kezelés során depresszió vagy szorongás alakul ki, tájékoztassa kezelőorvosát. Lehetséges, hogy szorosabb megfigyelésre lesz szükség.

Egyéb gyógyszerek és a Gilenya

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- **az immunrendszer működését gátló vagy azt megváltoztató gyógyszerek**, köztük a **szklerózis multiplex kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek**, mint például a béta-interferon, a glatiramer-acetát, a natalizumab, a mitoxantron, a teriflunomid, a dimetil-fumarát vagy az alemtuzumab. Tilos a Gilenya-t ilyen gyógyszerekkel együtt alkalmaznia, mert az fokozhatja az immunrendszerre gyakorolt hatásokat (lásd még „Ne szedje a Gilenya-t”).
- **Kortikoszteroidok**, az immunrendszerre gyakorolt esetleges további hatások miatt.
- **Védőoltások**. Ha védőoltásra van szüksége, először forduljon tanácsért kezelőorvosához. A Gilenya-kezelés ideje alatt és utána még két hónapig nem kaphat bizonyos fajta védőoltásokat (élő, gyengített kórokozókat tartalmazókat), mivel azok olyan fertőzést tudnak kiváltani, ami ellen védeniük kellene. Más védőoltások meg lehet, hogy nem hatnak a szokott módon, ha ezalatt az időszak alatt adják be azokat.
- **a szívverést lassító gyógyszerek** (például a béta-blokkolók, mint az atenolol). A Gilenya ilyen gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása, a Gilenya-kezelés elkezdését követő első napokban fokozhatja a szívverésre gyakorolt hatásokat.
- **szívritmuszavarra adott gyógyszerek**, például kinidin, dizopiramid, amiodaron vagy szotalol. Nem szedheti a Gilenya-t, ha ilyen gyógyszereket szed, mert fokozhatja azoknak a szívritmuszavarra gyakorolt hatásait (lásd még a „Ne szedje a Gilenya-t” c. részt).
- **Egyéb gyógyszerek:**
 - proteáz-gátlók, fertőzés elleni szerek, mint a ketokonazol, az azol-típusú gombaellenes szerek, a klaritromicin vagy a telitromicin.
 - karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, fenitoin, efavirenz vagy lyukaslevelű orbáncfű (a Gilenya csökkent hatásosságának lehetséges kockázata).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Mielőtt elkezdi a Gilenya-kezelést, lehet, hogy kezelőorvosa arra kéri, hogy végezzen terhességi tesztet, hogy megbizonyosodjon arról, hogy Ön nem terhes. Amíg Gilenya-t szed, és a szedés befejezését követő 2 hónapban kerülnie kell a teherbe esést, mivel fennáll a gyermeket érő károsodás veszélye. Beszéljen kezelőorvosával azokról a megbízható fogamzásgátló módszerekről, amelyeket a kezelés ideje alatt és a kezelés leállítását követő 2 hónapban alkalmaznia kell.

Ha a Gilenya szedésének ideje alatt teherbe esik, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal szóljon kezelőorvosának! Ön és kezelőorvosa eldöntik majd, mi a legjobb az Ön és a gyermeke számára.

A Gilenya szedésének ideje alatt nem szoptathat! A Gilenya bejuthat az anyatejbe, és a gyermek esetén fennáll a súlyos mellékhatások kockázata.

Bármilyen gyógyszer szedése előtt, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, hogy a betegsége lehetővé teszi-e, hogy biztonságosan vezessen gépjárművet, beleértve a kerékpárt is vagy kezeljen gépeket. A Gilenya várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Azonban a kezelés elkezdésekor a Gilenya első adagjának a bevitelét követően 6 órán keresztül ott kell maradnia az orvosi rendelőben vagy a kórházban. A gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességei ezalatt az idő alatt és esetleg utána is romolhatnak.

3. Hogyan kell szedni a Gilenya-t?

A Gilenya-kezelést a szklerózis multiplex kezelésében jártas orvos fogja felügyelni.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A javasolt adag:

Felnőttek:

Az adag naponta egy 0,5 mg-os kapszula.

Gyermekek és serdülők (10 éves vagy annál idősebb):

Az adag a testsúlytól függ:

- *Legfeljebb 40 kg testsúlyú gyermekek és serdülők:* naponta egy 0,25 mg-os kapszula.
- *40 kg feletti testsúlyú gyermekek és serdülők:* naponta egy 0,5 mg-os kapszula.

Azokat a gyerekeket és serdülőket, akik a kezelést naponta egy 0,25 mg-os kapszulával kezdik, majd azt követően a stabil testsúlyuk 40 kg fölé nő, a kezelőorvosuk át fogja állítani naponta egy 0,5 mg-os kapszulára. Ebben az esetben az első adag alkalmazásánál szükséges megfigyelési időszakot meg kell ismételni.

Ne lépje túl a javasolt adagot!

A Gilenya szájon át alkalmazandó.

A Gilenya-t naponta egyszer, egy pohár vízzel vegye be. A Gilenya kapszulákat mindig egészben kell lenyelni, nem szabad kinyitni. A Gilenya bevehető étellel vagy anélkül is.

Ha minden nap ugyanabban az időpontban veszi be a Gilenya-t, az segít, hogy időben bevegye gyógyszerét.

Lehet, hogy kezelőorvosa közvetlenül egy béta-interferonról, glatiramer-acetátról vagy dimetil-fumarátról állítja át Gilenya-ra, ha nincsenek a korábbi kezelés okozta kóros eltérésekre utaló jelek. Lehet, hogy kezelőorvosának vérvizsgálatot kell végeztetnie, hogy kizárja az ilyen rendellenességeket. A natalizumab leállítás után lehet, hogy a Gilenya-kezelés elkezdése előtt 2-3 hónapot várnia kell. A teriflunomidról való átállítás esetén kezelőorvosa azt tanácsolhatja, hogy várjon bizonyos ideig, vagy végezzenek Önnél gyorsított kiürítési eljárást. Amennyiben aletuzumabbal kezelték, alapos kivizsgálás és a kezelőorvosával való megbeszélés szükséges annak eldöntésére, hogy a Gilenya megfelelő-e az Ön számára.

Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig szedje a Gilenya-t, beszéljen kezelőorvosával vagy a gyógyszerészével.

Ha az előírtnál több Gilenya-t vett be

Ha az előírtnál több Gilenya-t vett be, azonnal szóljon kezelőorvosának!

Ha elfelejtette bevenni a Gilenya-t

Ha Ön kevesebb, mint 1 hónapig szedett Gilenya-t, és egész nap elfelejt bevenni 1 adagot, akkor a következő adag bevétele előtt hívja fel kezelőorvosát. Lehet, hogy kezelőorvosa úgy dönt, hogy a következő adag bevétele időpontjában megfigyelés alatt akarja tartani Önt.

Ha Ön legalább 1 hónapig szedett Gilenya-t, és több mint 2 hétig elfelejtette alkalmazni a kezelést, akkor a következő adag bevétele előtt hívja fel kezelőorvosát. Lehet, hogy kezelőorvosa úgy dönt, hogy a következő adag bevétele időpontjában megfigyelés alatt akarja tartani Önt. Azonban, ha Ön legfeljebb 2 hétig felejtette el alkalmazni a kezelést, akkor beveheti a következő adagot a tervezett szerint.

Soha ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Gilenya szedését

Ne hagyja abba úgy a Gilenya szedését, vagy ne változtasson úgy az adagján, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

A Gilenya szedésének befejezését követően még 2 hónappal is a szervezetében marad. Fehérvérszám (a limfocita-szám) ez alatt az idő alatt is alacsony maradhat, és az ebben a beteg tájékoztatóban leírt mellékhatások is kialakulhatnak még. A Gilenya leállítása után lehet, hogy a szklerózis multiplex egy új kezelésének elkezdése előtt 6-8 hetet várnia kell.

Ha több mint 2 héttel a Gilenya abbahagyása után újra el kell kezdenie annak szedését, akkor a kezelés első elkezdésekor a szívverésszámra gyakorolt, normálisan előforduló hatás újra jelentkezhet, és a kezelés ismételt elkezdésekor meg kell majd figyelni Önt az orvosi rendelőben vagy a kórházban. Ha több mint két hétre abbahagyta a Gilenya szedését, ne kezdje újra anélkül, hogy tanácsot kérne kezelőorvosától.

Kezelőorvosa dönti el, hogy a Gilenya leállítása után kell-e, és milyen módon kell Önt megfigyelni.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek vagy súlyossá válhatnak

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- köpetürítéssel járó köhögés, kellemetlen mellkasi érzés, láz (tüdőbetegség tünetei),
- herpesz vírus okozta fertőzés (övsömör vagy herpesz zoster), olyan tünetekkel, mint a száj vagy a nemiszervek körül jelentkező hólyagos bőrkiütés, égő érzés, bőrvizketés vagy bőrfájdalom, jellemzően a felsőtesten és az arcon. További tünetek lehetnek még a fertőzés korai szakában a láz és a gyengeség, amit zsibbadás, viszketés vagy súlyos fájdalommal kísért vörös foltok megjelenése követ,
- lassú szívverés (bradikardia), szívritmuszavar,
- egy bazálsjtes karcinómának nevezett bőrrák típus, ami gyakran gyöngyházfényű csomóként jelenik meg, bár más formákban is jelentkezhet.
- A depresszió és a szorongás szklerózis multiplexben szenvedő betegeknél ismertén nagyobb gyakorisággal fordul elő, és a Gilenya-kezelésben részesülő gyermekgyógyászati betegeknél szintén beszámoltak ezek előfordulásáról.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- tüdőgyulladás, olyan tünetekkel, mint a láz, köhögés, nehézlégzés,
- makula ödéma (a retinának a szemfenéken lévő, az éles látás területén kialakuló vizenyője), olyan tünetekkel, mint a látótér középső részének elhomályosodása vagy sötét foltok látása, homályos látás, probléma a színek vagy a finom részletek érzékelésével,
- a vérlemezkék számának csökkenése, ami növeli a vérzések vagy véraláfutások kockázatát.
- rosszindulatú melanóma (egy olyan típusú bőrrák, ami rendszerint egy szokatlan anyajegyből alakul ki). A melanóma lehetséges tünetei közé tartoznak az olyan anyajegyek, amelyeknek idővel megváltozhat a mérete, formája, a bőrből való kiemelkedése vagy a színe, valamint az új anyajegyek megjelenése. Az anyajegyek viszkethetnek, vérezhetnek vagy kifehélyesedhetnek.
- görcsrohamok (gyermekeknél és serdülőknél gyakoribbak, mint felnőtteknél).

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- egy poszterior reverzibilis encefalopátia szindrómának (PRES) nevezett állapot. A tünetek közé tartozhat a hirtelen kialakuló fejfájás, zavartság, görcsrohamok és/vagy a látászavarok,
- limfóma (egy, a nyirokrendszeret érintő rákos daganat).
- laphámsejtes karcinóma: a bőrrák egyik fajtája, ami tömött, vörös csomóként, pörkkel fedett fekélyként vagy egy meglévő hegben lévő, új fekélyként jelentkezhet.

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- elektrokardiogram-eltérés (T-hullám inverzió).
- humán herpeszvírus-8 fertőzéssel összefüggő daganat (Kaposi-szarkóma).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- allergiás reakciók, beleértve a bőrkiütés vagy viszkető csalánkiütés, az ajkak, a nyelv vagy az arc feldagadása okozta tüneteket, amelyek nagyobb valószínűséggel jelentkeznek a Gilenya-kezelés elkezdésének napján.
- Egy ritka agyi fertőzés, az úgynevezett progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) kockázata. A PML tünetei a szklerózis multiplex súlyosbodásához hasonlíthatnak. A tünetek úgy is kialakulhatnak, hogy Ön nem is veszi észre azokat, mint például a hangulat vagy a viselkedés megváltozása, a memória zavara, beszéd- és kommunikációs zavarok, amelyeket lehet, hogy a PML kizárása érdekében kezelőorvosának tovább kell vizsgálnia. Ezért, ha úgy gondolja, hogy a szklerózis multiplexe rosszabbodik, vagy ha Ön vagy azok, akik közel állnak Önhöz, bármilyen új vagy szokatlan tünetet észlelnek, nagyon fontos, hogy amilyen hamar csak lehet, beszéljen kezelőorvosával.
- Kriptokokkus (*cryptococcus*) fertőzések (egy gombák okozta fertőzés), beleértve a kriptokokkus okozta agyhártyagyulladást is, melynek tünetei a nyak merevsége, fényérzékenység, hányinger és/vagy zavartság által kísért fejfájás.
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egyik fajtája). A Merkel-sejtes karcinóma lehetséges tünetei közé tartozik a hússzínű vagy kékesvörös, fájdalommentes csomó, gyakran az arcon, a fejen vagy a nyakon. A Merkel-sejtes karcinóma jelentkezhet tömött, fájdalommentes csomóként is. A hosszan tartó napozás és a gyenge immunrendszer hatással lehet a Merkel-sejtes karcinóma kialakulásának kockázatára.

Ha ezek bármelyikét észleli, **azonnal szóljon kezelőorvosának!**

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- influenza vírus okozta fertőzés, olyan tünetekkel, mint a fáradtság, hidegrázás, torokfájás, ízületi vagy izomfájdalom, láz,
- feszülő érzés vagy fájdalom az arc és a homlok területén (melléküreg-gyulladás),
- fejfájás,
- hasmenés,
- hátfájás,
- magas májenzimszint értékeket mutató vérvizsgálat,
- köhögés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- ótvar, bőrt érintő, gombás fertőzés (tinea versicolor),
- szédülés,
- erős fejfájás, ami gyakran hányingerrel, hányással és fényérzékenységgel jár (migrén),
- a fehérvérsejtek (nyiroksejtek és leukociták) alacsony száma,
- gyengeség,
- viszkető, vörös, égő bőrkiütés (ekcéma),
- viszketés,
- emelkedett vérzsír (triglicerid)-szintek,
- hajhullás
- légszomj,
- depresszió,
- homályos látás (lásd még a makula ödémáról szóló részt az „Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek vagy súlyossá válhatnak” cím alatt),
- magas vérnyomás (a Gilenya a vérnyomás enyhe emelkedését idézheti elő),
- izomfájdalom,
- ízületi gyulladás.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bizonyos fehérvérsejtek (neutrofilek) alacsony száma,
- nyomott hangulat,
- hányinger.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- érbetegségek;
- idegrendszeri betegségek;
- a nyirokrendszer rákos betegsége (limfóma).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- perifériás ödéma.

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, **szóljon kezelőorvosának!**

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Gilenya-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborécsomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne használjon fel egyetlen olyan csomagot sem, amelyik sérült vagy a megbontás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Gilenya?

- A készítmény hatóanyaga a fingolimod.

Gilenya 0,25 mg kemény kapszula

- 0,25 mg fingolimod kapszulánként (hidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők:
Kapszulatöltet: mannit, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-beta-dex, magnézium-sztearát.
Kapszula héj: zselatin, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172).
Jelölőfesték: sellak (E904), fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol (E1520), tömény ammóniaoldat (E527).

Gilenya 0,5 mg kemény kapszula

- Minden kapszula 0,5 mg fingolimodot tartalmaz (hidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők:
Kapszulatöltet: mannit, magnézium-sztearát.
Kapszula héj: zselatin, titán-dioxid (E 171), sárga vas-oxid (E 172).
Jelölőfesték: sellak (E904), vízmentes etanol, izopropil-alkohol, butil-alkohol, propilén-glikol (E1520), tisztított víz, tömény ammóniaoldat (E527), kálium-hidroxid, fekete vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171), dimetikon.

Milyen a Gilenya külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Gilenya 0,25 mg kemény kapszula alsó és felső része csontszínű, nem átlátszó. A kapszula felső része fekete tintával nyomott „FTY0.25mg” felirat és a kapszula alsó részén fekete, sugárirányú sáv van.

A Gilenya 0,5 mg kemény kapszula alsó része fehér, nem átlátszó, felső része világossárga, nem átlátszó. A kapszula felső része fekete tintával nyomott „FTY0.5 mg” felirat és a kapszula alsó részén két, sárga tintával nyomott sáv van.

A Gilenya 0,25 mg kapszula 7 vagy 28 kapszulát tartalmazó kiszerelesben kapható. Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

A Gilenya 0,5 mg kapszula 7, 28 vagy 98 kapszulát tartalmazó kiszerelesben vagy 84 kapszulát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható (3 darab, 28 kapszulát tartalmazó kiszereles). Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

Gyártó

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
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

Lietuva

SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

IV. MELLÉKLET A

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL AZ EGYÉVES FORGALOMBA
HOZATALI VÉDELEMRE VONATKOZÓ KÉRELEMMEL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT
KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **egyéves forgalomba hozatali védelem**

A CHMP áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatokat a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (11) bekezdésében foglaltak figyelembe vételével, és úgy véli, hogy az új terápiás javallat az eddigi terápiákkal összehasonlítva jelentős klinikai előnyt biztosít, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.

IV. MELLÉKLET B

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a fingolimodra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e(t) (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A forgalomba hozatalt követő esetek összegzett áttekintése során öt említésre méltó érintett eset bejelentését azonosították [myalgia (n = 3) és arthralgia (n = 3)]. Ezen öt eset közül három esetben a gyógyszer újraadásakor ismét jelentkeztek az aktuálisan vizsgált mellékhatások („positive re-challenge”), két másik esetben pedig a gyógyszer elhagyása után az aktuálisan vizsgált mellékhatások megszűntek („positive de-challenge”) minden egyéb, lehetséges magyarázat nélkül. Ezenkívül 38 esetben számoltak be „positive de-challenge” esetről (41, aktuálisan vizsgált eseményt jelentettek [myalgia (n = 15) és arthralgia (n = 26)]; ebben a 38 esetben azonban korlátozott adatok álltak rendelkezésre a kórtörténettel és/vagy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel kapcsolatban. A forgalomba hozatalt követően azonosított, jelentős esetek alapján a „myalgia” és az „arthralgia” bekerül az Alkalmazási előírás és a Betegtájékoztató gyógyszermellékhatásokról szóló pontjaiba.

A rosszindulatú daganat, így a bőrdaganat és a malignus lymphoma tekintetében megnövekedett incidenciára mutató tendencia figyelhető meg (3,3% az első időszakban, majd 4,04% az aktuális időszakban). A lymphoma 9,3% (kumulatív adatok) – 10,6%-ot (aktuális időszak) tett ki. A lymphomák nem egységesek, de a mycosis fungoides száma a jelentési időszakban növekedett (5 eset). Legalább 2 publikált T-sejtes lymphomás esetben számoltak be a cutan léziók regressziójáról a fingolimod-kezelés abbahagyása után, amely jelentős mértékben utal a fingolimoddal való ok-okozati összefüggésre, valamint az immunszuppresszív hatásra. A mycosis fungoides növekvő gyakorisága alapján az esemény bekerül az Alkalmazási előírás 4.8 pontján belül a lymphoma leírásába.

A „HPV és azzal összefüggő daganatos betegségek (HPV and related cancers)” kereséssel összesen 414 esetet (464 eseményt) azonosítottak, időben stabil incidenciaraány mellett. Az esetek többségében HPV fertőzésről, papilloma, dysplasia és szemölcsök kialakulásáról számoltak be. 68 daganatos betegségről számoltak be (59 cervicalis és 9 anális). Nagyon valószínű, hogy a tényleges számú eseteknél lényegesebb alacsonyabb a bejelentett események száma, ezért az ok-okozati összefüggést nehéz meghatározni. A bejelentett jelentős esetek ugyanakkor időbeli összefüggésre utalnak. A HPV fertőzés utáni rosszindulatú daganatos betegség kialakulásánál relevánsabb a reaktiválódás, amely immunológiai változásra utal. Tekintettel a fingolimod immunitásra gyakorolt farmakológiai tulajdonságaira és a fingolimoddal közeli időbeli összefüggésben álló reaktiválódásos esetekre (egyes esetekben több éves lappangási idő után), ezek az adatok jelentős mértékben alátámasztják a HPV fertőzés lehetséges reaktiválódását a fingolimod kezelés hatására. Ezen adatok alapján indokolt az Alkalmazási előírás és a Betegtájékoztató javasolt módosítása.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A fingolimodra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a fingolimod hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.