

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gilenya 0,25 mg kova kapseli

Gilenya 0,5 mg kova kapseli

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Gilenya 0,25 mg kova kapseli

Yksi 0,25 mg kapseli sisältää 0,25 mg fingolimodia (hydrokloridina).

Gilenya 0,5 mg kova kapseli

Yksi 0,5 mg kova kapseli sisältää 0,5 mg fingolimodia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli

Gilenya 0,25 mg kova kapseli

16 mm kapseli, jossa on luonnonvalkoinen läpinäkymätön pää ja runko-osa. Kapselin päätä kierteää mustalla musteella painettu teksti ”FTY 0.25mg” ja kapselin runko-osan ympäri on painettu mustalla musteella raita.

Gilenya 0,5 mg kova kapseli

16 mm kapseli, jossa on kirkkaan keltainen läpinäkymätön pää ja valkoinen läpinäkymätön runko-osa. Kapselin keltaiseen päähän on mustalla musteella painettu merkintä ”FTY0.5 mg” ja kapselin valkoisen runko-osan ympäri on painettu keltaisella musteella kaksi raitaa.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Gilenya-valmistetta käytetään yksinään taudinkulkua muuntavana lääkityksenä erittäin aktiivisen relapsoivan-remittoivan multippliskleroosin (MS-taudin) hoitoon seuraavissa aikuisissa ja pediatriisissa (ikä vähintään 10 v) potilasryhmissä:

- Potilaat, joiden tauti on erittäin aktiivinen huolimatta asianmukaisesti toteutetusta hoitajaksosta vähintään yhdellä taudin kulkua muuntavalla lääkkehoidolla (poikkeukset ja tiedot washout-jaksoista, ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
- tai
- Potilaat, joilla on vaikea ja nopeasti etenevä relapsoiva-remittoiva multippliskleroosi eli vuoden sisällä vähintään kaksi toimintakykyä heikentävää relapsia ja aivojen magneettikuvauksessa vähintään yksi gadoliniumilla tehostuva leesio tai T2 leesiokuormituksen huomattavaa suurenemista aiempaan tuoreeseen magneettikuvaukseen verrattuna.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa ja seuranta toteuttaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

### Annostus

Fingolimodin suositeltu annos aikuisille on yksi suun kautta otettava 0,5 mg kapseli kerran vuorokaudessa.

Pediatriisilla potilailla (ikä vähintään 10 v) suositeltu annos riippuu painosta:

- Pediatriiset potilaat, joiden paino on  $\leq 40$  kg: yksi 0,25 mg kapseli suun kautta kerran vuorokaudessa.
- Pediatriiset potilaat, joiden paino on  $> 40$  kg: yksi 0,5 mg kapseli suun kautta kerran vuorokaudessa.

Jos pediatriisen potilaan hoito aloitetaan 0,25 mg kapseleilla ja potilaan paino vakiintuu myöhemmin yli 40 kg:aan, 0,25 mg kapseleista on siirryttävä 0,5 mg kapseleihin.

Kun 0,25 mg vuorokausiannoksesta siirrytään 0,5 mg vuorokausiannokseen, suositellaan samanlaista ensimmäisen annoksen monitorointia kuin hoidon aloituksen yhteydessä.

Samanlaista hoidon aloituksen yhteydessä tehtävää ensimmäisen annoksen monitorointia suositellaan, jos hoito keskeytyy:

- yhdeksi tai useammaksi päiväksi ensimmäisen kahden hoitoviikon aikana.
- yli seitsemäksi päiväksi kolmannen ja neljännen hoitoviikon aikana.
- yli kahdeksi viikoksi ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen.

Jos hoidon keskeytyminen on lyhyempi kuin edellä on mainittu, hoitoa tulee jatkaa seuraavalla annoksella suunnitelman mukaisesti (ks. kohta 4.4).

### Erytisryhmät

#### Iäkkäät potilaat

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa yli 65-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita, koska turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi tietoa (ks. kohta 5.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Keskeisissä multippeliskleroositutkimuksissa fingolimodin käyttöä ei tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Kliinisten farmakologisten tutkimusten perusteella annoksen säätäminen ei ole tarpeen, kun hoidetaan potilaita, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

#### Maksan vajaatoiminta

Gilenyaa ei saa käyttää potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 4.3). Vaikka annoksen säätäminen ei ole tarpeen lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla, varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa hoitoa näille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Pediatriiset potilaat

Gilinya-valmisteeseen turvallisuutta ja tehoa alle 10 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Tietoja 10–12-vuotiaista lapsista on hyvin rajallisesti (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

## Antotapa

Tämä lääkevalmiste otetaan suun kautta.

Gilena voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjiin vatsaan (ks. kohta 5.2).

Kapselit on aina nieltävä ehjänä, eikä niitä saa avata.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Immuunivajausoireyhtymä.
- Potilaat, joilla on lisääntynyt opportunististen infektioiden riski, mukaan lukien immuunivajepotilaat (mukaan lukien potilaat, jotka parhaillaan saavat immunosuppressiivista hoitoa tai joiden immuunivaje johtuu aiemmista hoidoista).
- Vakavat aktiiviset infektiot, aktiiviset krooniset infektiot (hepatiitti, tuberkuloosi).
- Aktiiviset maligniteetit.
- Vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C).
- Potilaat, joilla on ollut edeltävien 6 kuukauden aikana sydäninfarkti, epästabili angina pectoris, aivohalvaus/ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus), kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta (joka on edellyttänyt sairaalahoitoa) tai NYHA-luokituksen (New York Heart Association) luokan III/IV sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).
- Potilaat, joiden vaikeat sydämen rytmihäiriöt edellyttävät hoitoa luokan Ia tai luokan III rytmihäiriölääkkeillä (ks. kohta 4.4).
- Potilaat, joilla on Mobitz II -tyyppinen asteen II eteis-kammiokatkos (AV-katkos) tai asteen III eteis-kammiokatkos tai sairas sinus -oireyhtymä, ellei käytössä ole tahdistinta (ks. kohta 4.4).
- Potilaat, joiden QTc-aika on lähtötilanteessa  $\geq 500$  millisekuntia (ks. kohta 4.4).
- Raskaus ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Bradarytmia

Hoidon aloittamiseen liittyy ohimenevä sydämensykkeen hidastuminen ja siihen voi myös liittyä eteis-kammiojohtumisen hidastumista, mukaan lukien yksittäiset raportit ohimenevistä, spontaanisti palautuvista täydellisistä eteis-kammiokatkoksista (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Sydämensykkeen hidastuminen alkaa tunnin kuluessa ensimmäisestä annoksesta ja on voimakkaimmillaan 6 tunnin sisällä. Tämä annoksen jälkeinen vaikutus säilyy myös seuraavina päivinä, mutta se on yleensä lievempi ja heikkenee tulevien viikkojen aikana. Kun hoitoa jatketaan, keskimääräinen sydämensyke palautuu perustaso kohti kuukauden kuluessa. Yksittäisten potilaiden sydämensyke ei kuitenkaan välttämättä palaudu lähtötasolle ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen. Johtumishäiriöt olivat tyypillisesti ohimeneviä ja oireettomia. Ne eivät yleensä vaatineet hoitoa ja korjaantuivat hoidon ensimmäisten 24 tunnin kuluessa. Tarvittaessa fingolimodin aiheuttama sydämensykkeen hidastuminen voidaan hoitaa parenteraalisella atropiinilla tai isoprenaliinilla.

Kaikilta potilailta on otettava EKG ja mitattava verenpaine ennen ensimmäistä Gilena-annosta ja 6 tuntia sen jälkeen. Kaikkia potilaita on monitoroitava 6 tunnin ajan bradykardiaan viittaavien merkkien ja oireiden varalta mittaamalla sydämensyke ja verenpaine kerran tunnissa. Jatkovaa (reaaliaikaista) EKG-monitorointia suositellaan tämän 6 tunnin jakson ajan.

Kun potilas siirtyy 0,25 mg vuorokausiannoksesta 0,5 mg vuorokausiannokseen, suositellaan samoja varotoimia kuin ensimmäisen annoksen yhteydessä.

Jos annoksen jälkeisiä bradyarytmiaa liittyviä oireita ilmenee, aloitetaan asianmukainen kliininen hoito ja monitorointia jatketaan, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos potilas tarvitsee lääkehoitoa ensimmäiseen annokseen liittyvän monitoroinnin aikana, monitorointia on jatkettava sairaalaolosuhteissa yön yli ja ensimmäisen annoksen monitorointi on toistettava myös toisen Gilenya-annoksen yhteydessä.

Jos sydämensyke on matalimmillaan 6 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta (mikä viittaa siihen, että maksimaalinen sydämensykkeeseen kohdistuva farmakodynaaminen vaikutus ei ole vielä ilmennyt), on monitorointia jatkettava vähintään 2 tuntia siihen asti, kunnes sydämensyke taas nopeutuu. Lisäksi, jos 6 tunnin jälkeen sydämensyke on < 45 lyöntiä minuutissa aikuisilla, < 55 lyöntiä minuutissa vähintään 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla tai < 60 lyöntiä minuutissa 10–< 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla tai EKG:ssä on uusi toisen tai korkeamman asteen eteis-kammiokatkos tai QTc-aika  $\geq 500$  millisekuntia, monitorointia on jatkettava (vähintään yön yli) kunnes löydökset ovat korjaantuneet. Minä tahansa ajankohtana ilmaantuneen uuden kolmannen asteen eteis-kammiokatkoksen tapauksessa monitorointia on myös pidennettävä (vähintään yön yli).

Jos fingolimodi-hoito aloitetaan uudelleen keskeytymisen jälkeen, potilaalla voi ilmetä samoja vaikutuksia sydämensykkeeseen ja eteis-kammiojohtumiseen keskeytymisen pituudesta ja hoidon kestosta riippuen. Samanlaista hoidon aloituksen yhteydessä tehtävää ensimmäisen annoksen monitorointia suositellaan, jos hoito keskeytyy (ks. kohta 4.2).

Fingolimodilla hoidetuilla aikuispotilailla on raportoitu vain harvoin T-aallon inversiotapauksia. Lääkkeenmäärääjän tulee varmistaa, ettei T-aallon inversiotapauksiin liity sydänlihasiskemian merkkejä tai oireita. Jos sydänlihasiskemia epäillään, on suositeltavaa konsultoida kardiologia.

Vakavien rytmihäiriöiden tai merkittävän bradykardian riskin vuoksi Gilenya ei saa käyttää potilaille, joilla on esiintynyt sinoatriaalin katkos, oireinen bradykardia, toistuvia synkopeekohtauksia tai sydämenpysähdys, potilailla, joilla on merkittävä QT-ajan pidentyminen (QTc > 470 millisekuntia [aikuisilla naisilla], QTc > 460 millisekuntia [tyttöillä] tai > 450 millisekuntia [aikuisilla miehillä ja pojilla]), eikä potilailla, joilla on kontrolloimaton hypertensio tai vaikea uniapnea (ks. myös kohta 4.3). Näille potilaille Gilenya-hoitoa tulee harkita vain, jos odotettavissa olevat hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit, ja kardiologia on konsultoitava ennen hoidon aloittamista, jotta voidaan määrittää, mikä on asianmukaisin hoidon aloittamiseen liittyvä monitorointi. Vähintään yön yli pidennettyä monitorointia suositellaan hoidon aloittamisen yhteydessä (ks. myös kohta 4.5).

Fingolimodia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ryhmän Ia (esim. kinidiini, disopyramidi) tai ryhmän III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkkeillä hoidettavia rytmihäiriöitä. Ryhmien Ia ja III rytmihäiriölääkkeiden käyttöön on liitetty kääntyvien kärkien takykardiaa potilailla, joilla esiintyy bradykardiaa (ks. kohta 4.3).

Kokemukset Gilenyan käytöstä potilailla, joita samanaikaisesti hoidetaan beetasalpaajilla, sydämensykettä hidastavilla kalsiumkanavan salpaajilla (kuten verapamiili tai diltiatseemi) tai muilla valmisteilla, jotka saattavat alentaa sydämensykettä (esim. ivabradiini, digoksiini, antikoliiniesteraasit tai pilokarpiini), ovat rajalliset. Koska fingolimodi-hoidon aloittamiseen liittyy sydämensykkeen hidastumista (ks. myös kohta 4.8 Bradyarytmia), näiden lääkeaineiden käyttöön samanaikaisesti hoitoa aloitettaessa voi liittyä vaikeaa bradykardiaa ja katkoksia. Sydämensykkeeseen kohdistuvan potentiaalisen additiivisen vaikutuksen vuoksi Gilenya ei saa aloittaa potilaille, joita parhaillaan hoidetaan näillä lääkeaineilla (ks. myös kohta 4.5). Näillä potilailla Gilenyan aloittamista tulee harkita vain, jos odotettavissa olevat hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit. Jos Gilenya-hoitoa harkitaan, on ennen hoidon aloittamista konsultoitava kardiologia potilaan siirtämisestä valmisteelle, joka ei hidasta sydämensykettä. Jos sydämensykettä hidastavaa lääkehoitoa ei voida lopettaa, kardiologia on konsultoitava asianmukaisesta hoidon aloittamiseen liittyvästä monitoroinnista. Vähintään yön yli kestävää pidennettyä monitorointia suositellaan (ks. myös kohta 4.5).

## QT-aika

Perusteellisissa vakaan tilan QT-aikatutkimuksissa annoksilla 1,25 mg ja 2,5 mg, kun fingolimodilla vielä esiintyi negatiivisia kronotrooppisia vaikutuksia, fingolimodihoito aiheutti QTcI-ajan pidentymistä (90 % luottamusvälin yläraja  $\leq 13,0$  ms). Fingolimodin ja QTcI-ajan pidentymisen välillä ei ole annos- tai altistus-vastesuhdetta. Fingolimodihoitoon ei liity mitään absoluuttista tai lähtötilanteen suhteen ilmenevää säännönmukaista merkkiä poikkeavien QTcI-havaintojen ilmaantuvuuden lisääntymisestä.

Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Multippeliskleroosipotilailla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu kliinisesti merkityksellistä QT-ajan pidentymistä, mutta potilaita, joilla oli riski QT-ajan pidentymiseen, ei ollut mukana tutkimuksissa.

Lääkkeitä, jotka voivat pidentää QT-aikaa, on vältettävä potilailla, joilla on oleellisia riskitekijöitä, kuten hypokalemia tai synnynnäinen QT-ajan pidentyminen.

## Immunosuppressiiviset vaikutukset

Fingolimodilla on immunosuppressiivinen vaikutus, joka altistaa potilaat infektioille, myös potentiaalisesti kuolemaan johtaville opportunisti-infektioille, ja suurentaa lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin ihosyöpien) riskiä. Lääkärin on seurattava potilaan tilannetta huolellisesti varsinkin, jos potilaalla on muita samanaikaisia sairauksia tai tiedossa olevia altistavia tekijöitä, esim. aiempi immunosuppressanttihoito. Jos tällaista riskiä epäillään, lääkäri on harkittava tapauskohtaisesti, tuleeko hoito lopettaa (ks. myös kohta 4.4, ”Infektiot” ja ”Ihokasvaimet”, ja kohta 4.8, ”Lymfoomat”).

## Infektiot

Fingolimodin keskeinen farmakodynaaminen vaikutus on annosriippuvainen perifeeristen lymfosyyttien määrän lasku 20–30 %:iin lähtötasosta. Tämä johtuu lymfosyyttien sekvestraatiosta imukudokseen, joka on palautuva hoidon loputtua (ks. kohta 5.1).

Ennen Gilenya-hoidon aloittamista, täydellinen verenkuvaa (TVK) tulee olla määritetty ja käytettävissä (korkeintaan 6 kuukautta aiemmin tai aiemman hoidon lopettamisen jälkeen määritetty). Säännöllistä TVK-seurantaa suositellaan hoidon aikana, ensimmäisen kerran kolmen kuukauden kohdalla hoidon aloituksesta ja sen jälkeen vähintään kerran vuodessa sekä infektiota viittaavien oireiden ilmaantuessa. Jos absoluuttinen lymfosyyttilukumäärä on toistuvasti  $< 0,2 \times 10^9/l$ , tulee hoito keskeyttää, kunnes tilanne korjautuu, koska fingolimodilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa hoito keskeytettiin potilailla, joiden absoluuttinen lymfosyyttilukumäärä oli  $< 0,2 \times 10^9/l$ .

Gilenya-hoidon aloittamista on siirrettävä potilailla, joilla on vakava aktiivinen infektio, kunnes infektio on parantunut.

Gilenyan immuunijärjestelmään kohdistuvat vaikutukset saattavat lisätä infektioiden riskiä, mukaan lukien opportunistiset infektiot (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla hoidon aikana ilmenee infektio-oireita, on käytettävä tehokkaita diagnostisia ja hoidollisia keinoja. Jos potilaalla epäillään olevan mahdollisesti vakava infektio, on harkittava lähetettävä infektio-lääkärille. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan hoidon aikana ilmenevistä infektio-oireista viipymättä hoitavalle lääkäriin.

Gilenya-hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. Hyöty-haitta-arvion tekemistä suositellaan ennen hoidon aloittamista uudelleen.

Fingolimodin poistuminen elimistöstä hoidon lopettamisen jälkeen voi kestää kaksi kuukautta ja siksi infektioiden suhteen on oltava varuillaan koko tämän ajan. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan infektio-oireista kahden kuukauden ajan fingolimodihoitoon päätyttyä.

### Herpesvirusinfektio

Vakavia, henkeä uhkaavia, ja joskus kuolemaan johtaneita herpes simplex- ja varicella zoster-viruksista johtuvia enkefaliitti-, meningiitti-, tai meningoenkefaliittitapauksia on esiintynyt milloin tahansa Gilenya-hoidon aikana. Jos herpeksistä johtuvaa enkefaliittia, meningiittia tai meningoenkefaliittia ilmenee, Gilenya-hoito tulee lopettaa ja aloittaa kyseisen infektion asianmukainen hoito.

Potilaiden immuniteetti vesirokkoa vastaan on arvioitava ennen Gilenya-hoitoa. On suositeltavaa, että potilailta testataan varicella zoster -viruksen (VZV) vasta-aineet ennen fingolimodi-hoidon aloittamista, ellei potilas ole sairastanut terveydenhuollon ammattilaisen dokumentoimaa vesirokkoa eikä saanut vesirokkorokotusohjelman kaikkia rokotuksia. Jos potilas on vasta-ainenegatiivinen, on suositeltavaa, että hänelle annetaan kaikki vesirokkorokotusohjelman rokotteet ennen Gilenya-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.8). Fingolimodi-hoidon aloittamista on siirrettävä yhdellä kuukaudella, jotta rokote ehtii tehoita täysin.

### Kryptokokkimeningiitti

Markkinoilletulon jälkeen kryptokokkimeningiitti (sieni-infektio) – tapauksia, jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan, on raportoitu noin 2–3 vuotta hoidon aloituksesta, vaikka tarkka yhteys hoidon pituuteen on tuntematon (ks. kohta 4.8). Potilaiden, joilla on kryptokokkimeningiittiin viittaavia oireita tai merkkejä (esim. päänsärkyä, johon liittyy mielentilan muutoksia kuten sekavuutta, hallusinaatioita ja/tai persoonallisuuden muutoksia) tila tulee arvioida pikaisesti. Jos kryptokokkimeningiitti todetaan, fingolimodihoito tulee keskeyttää ja asianmukainen hoito aloittaa. Jos fingolimodin uudelleenaloitus katsotaan aiheelliseksi, tulee asiasta konsultoida toisen erityisalan asiantuntijaa (eli infektio lääkäriä).

### Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia

Progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML) on raportoitu fingolimodihoidon yhteydessä markkinoilletulon jälkeen (ks. kohta 4.8). PML on John Cunningham -viruksen (JCV) aiheuttama opportunistinen infektio, joka saattaa johtaa potilaan kuolemaan tai vaikeaan vammautumiseen. PML-tapauksia on ilmaantunut noin 2–3 vuoden monoterapiahoidon jälkeen, ilman aikaisempaa altistusta natalitsumabille. Vaikka arvioitu riski vaikuttaisi nousevan kumulatiivisen altistumisen kanssa ajan myötä, tarkka yhteys hoidon pituuteen on tuntematon. Lisäksi PML-tapauksia on raportoitu potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu natalitsumabilla, jolla on tunnettu yhteys PML:ään. PML voi ilmaantua ainoastaan JC-viruksen läsnä ollessa. Jos potilaalta tutkitaan JC-viruksen läsnäolo, on huomioitava, että lymfopenian vaikutusta JCV-vasta-ainemääritysten tarkkuuteen ei ole tutkittu fingolimodihoitoa saaneilla potilailla. Lisäksi on huomioitava, että negatiivinen tulos JCV-vasta-ainemäärityksessä ei poissulje myöhemmän JCV-infektion mahdollisuutta. Lähtötason MRI-tutkimus (yleensä 3 kuukauden sisällä ennen hoidon aloittamista) on oltava saatavilla vertailupohjaksi ennen fingolimodihoidon aloittamista. MRI löydökset voivat olla näkyviä ennen kliinisiä merkkejä tai oireita. Rutiininomaisten (kansallisten ja paikallisten suositusten mukaisten) MRI-tutkimusten yhteydessä lääkäreiden on kiinnitettävä huomiota mahdollisiin PML:ään viittaaviin leesioihin. MRI-tutkimuksia voidaan pitää kohonneen PML-riskin omaavien potilaiden turvallisuuden tähtäävien lisätoimien osana. Oireettomia PML-tapauksia, perustuen MRI löydöksiin ja todettuun JCV DNA:han aivoselkäydinnesteessä, on raportoitu fingolimodilla hoidettavilla potilailla. Jos PML:ää epäillään, on potilaalle välittömästi suoritettava MRI-tutkimus diagnoosin varmistamiseksi, ja fingolimodihoito on keskeytettävä, kunnes PML:n mahdollisuus on poissuljettu.

### Papilloomavirusinfektio

Papilloomavirusinfektioita (HPV), mukaan lukien papilloomat, dysplasia, syylät ja HPV-infektioon liittyvä syöpä, on raportoitu fingolimodihoidon aikana markkinoilletulon jälkeen (ks. kohta 4.8). Fingolimodin immunosuppressiivisten ominaisuuksien takia on harkittava HPV-rokotetta ennen fingolimodihoidon aloittamista rokotussuosituksien huomioiden Syöpäseulonta, papakoe mukaan lukien, on suositeltavaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

## Makulaturvotus

Makulaturvotusta, johon liittyi tai ei liittynyt näköoireita, on raportoitu 0,5 %:lla potilaista, jotka saivat 0,5 mg:n annoksella fingolimodihoitoa. Turvotusta esiintyi etupäässä 3–4 ensimmäisen hoitokuukauden aikana (ks. kohta 4.8). Siksi potilaan oftalmologista tutkimista suositellaan 3–4 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Jos potilaat ilmoittavat näköhäiriöitä milloin tahansa hoidon aikana, on silmänpohjat ja makula tutkittava näiltä potilailta.

Diabetespotilailla ja potilailla, joilla on aiemmin todettu uveiitti, on lisääntynyt makulaturvotuksen riski (ks. kohta 4.8). Fingolimodin käyttöä ei ole tutkittu multipeliskleroosia ja diabetesta samanaikaisesti sairastavilla potilailla. Multipeliskleroosipotilaille, joilla on diabetes tai aiemmin todettu uveiitti, suositellaan oftalmologista tutkimusta ennen hoidon aloittamista sekä seurantatutkimuksia hoidon aikana.

Hoidon jatkamista potilailla, joilla on makulaturvotusta, ei ole tutkittu. Hoidon lopettamista suositellaan, jos potilaalle kehittyy makulaturvotus. Harkittaessa hoidon aloittamista uudelleen makulaturvotuksen häviämisen jälkeen, on arvioitava yksittäiselle potilaalle mahdollisesti koituvat hyödyt ja riskit.

## Maksavaurio

Fingolimodi-hoitoa saaneilla multipeliskleroosipotilailla on raportoitu maksaentsyymiarvojen nousua, erityisesti alaniiniaminotransferaasin (ALAT) mutta myös gammaglutamyylitransferaasin (GGT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousua. Joitakin maksansiirtoa vaatineita maksan akuutteja vajaatoimintatapauksia ja kliinisesti merkittäviä maksavauriotapauksia on raportoitu. Merkkejä maksavauriosta, kuten merkittävästi koholla olevia maksaentsyymiarvoja tai bilirubiinipitoisuuden kohoamista, on ilmennyt aikaisintaan jo kymmenen päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta ja myös pitkäaikaisen käytön jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa fingolimodia 0,5 mg saaneista aikuispotilaista 8,0 %:lla todettiin ALAT-arvojen nousu 3-kertaisiksi viitearvon ylärajaan nähden tai sitä suuremmiksi. Vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli 1,9 %. Arvot suurenivat 5-kertaisiksi viitearvon ylärajaan nähden 1,8 %:lla fingolimodia saaneista ja 0,9 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kliinisissä tutkimuksissa hoito keskeytettiin, jos arvot suurenivat yli 5-kertaisiksi viitearvon ylärajaan nähden. Joillakin potilailla maksan transaminaasiarvot suurenivat uudelleen hoidon jatkuttua keskeytyksen jälkeen, mikä puoltaa yhteyttä fingolimodihoitoon. Kliinisissä tutkimuksissa transaminaasiarvojen suurenemista ilmeni missä tahansa vaiheessa hoitoa, joskin suurin osa tapauksista todettiin ensimmäisten 12 kuukauden kuluessa. Seerumin transaminaasitasot palautuivat normaaleiksi noin 2 kuukauden kuluessa fingolimodin käytön lopettamisen jälkeen.

Fingolimodia ei ole tutkittu potilailla, joilla on todettu vakava maksavaurio (Child–Pugh-luokka C) eikä sitä saa käyttää näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Fingolimodin immunosuppressiivisista ominaisuuksista johtuen, hoidon aloittamista tulee siirtää potilailla, joilla on aktiivinen hepatiittivirusinfektio, kunnes infektio on parantunut.

Tuoreiden (korkeintaan 6 kuukautta aiemmin mitattujen) transaminaasi- ja bilirubiiniarvojen tulee olla saatavilla ennen hoidon aloittamista. Mikäli kliinisiä oireita ei esiinny, maksan transaminaasiarvot ja seerumin bilirubiini on tarkistettava 1, 3, 6, 9 ja 12 kuukauden hoidon jälkeen ja siitä eteenpäin säännöllisesti vielä 2 kk Gilenya-hoidon lopettamisen jälkeen. Mikäli kliinisiä oireita ei esiinny, ja maksan transaminaasiarvot ovat yli kolminkertaiset mutta alle viisinkertaiset viitearvon ylärajaan nähden, ilman seerumin bilirubiiniarvon nousua, seerumin bilirubiini ja alkalisen fosfataasin arvo (AFOS) tulee tarkistaa useammin, jotta voidaan seurata nousevatko arvot edelleen ja selvittää onko maksan vajaatoiminnalle muita mahdollisia syitä. Jos maksan transaminaasiarvot ovat vähintään viisinkertaisia viitearvon ylärajaan nähden, tai vähintään kolminkertaisia viitearvon ylärajaan nähden minkäänlaisen samanaikaisen bilirubiiniarvon nousun kanssa, Gilenya tulee lopettaa. Maksan toiminnan seuranta tulee jatkaa. Mikäli arvot seerumissa normalisoituvat (tai jos vaihtoehtoinen syy maksan vajaatoimintaan löydetään), Gilenya-hoito voidaan aloittaa uudelleen huolelliseen hyöty-riski arviointiin perustuen.

Jos potilaalle kehittyä maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita, kuten selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, väsymystä, ruokahaluttomuutta tai keltaisuutta ja/tai virtsan tummumista, on potilaan maksaentsyymiarvot ja bilirubiiniarvot tarkistettava pikaisesti ja hoito keskeytettävä, jos merkittävä maksavaurio todetaan. Hoitoa ei tule jatkaa, ellei maksavaurion oireille ja merkeille löydetä muuta mahdollista selitystä.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Gilenya potilailla, joilla on aiemmin todettu merkittävä maksasairaus, vaikka sellaisia tietoja ei ole, jotka osoittaisivat, että olemassa oleva maksasairaus suurentaisi maksan toimintakokeissa todettavien kohonneiden maksa-arvojen todennäköisyyttä Gilenya-hoidon aikana.

#### Verenpaineeseen kohdistuvat vaikutukset

Ennen myyntiluvan saamista toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa oli poissuljettu potilaat, joiden kohonnutta verenpainetta ei ollut saatu hoitotasapainoon lääkkeillä. Erityistä huolellisuutta on noudatettava käytettäessä Gilenya potilailla, joiden kohonnut verenpaine ei ole hoitotasapainossa.

MS-potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 0,5 mg fingolimodia saaneiden potilaiden systolinen verenpaine kohosi keskimäärin 3 mmHg ja diastolinen verenpaine keskimäärin 1 mmHg. Verenpaineen kohoaminen todettiin ensimmäisen kerran noin 1 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja verenpaine pysyi kohonneena hoidon jatkuessa. Kahden vuoden pituisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa verenpaineen kohoamista ilmoitettiin haittavaikutuksena 6,5 %:lla 0,5 mg fingolimodia saaneista ja 3,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Tämän vuoksi verenpainetta on seurattava säännöllisesti hoidon aikana.

#### Hengitykseen kohdistuvat vaikutukset

Vähäistä annosriippuvaista uloshengitystilavuuden (FEV<sub>1</sub>) ja diffuusiokapasiteetin (DL<sub>co</sub>) pienentymistä todettiin fingolimodi-hoidon ensimmäisen kuukauden aikana, jonka jälkeen tilanne säilyi vakaana. Gilenya-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikea hengityselinsairaus, keuhkofibroosi tai krooninen keuhkohtaumatauti (ks. kohta 4.8).

#### Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

0,5 mg:n annoksella on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen joitakin harvinaisia tapauksia posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES; ks. kohta 4.8). Raportoituja oireita olivat äkillisesti alkava vaikea päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, psyykkisen tilan muutokset, näköhäiriöt ja kouristuskohtaukset. PRES-oireet ovat yleensä palautuvia, mutta ne voivat edetä aivofarktiksi tai aivoverenvuodoksi. Diagnoosin ja hoidon viivästyminen voi johtaa pysyviin neurologisiin jälkiseurauksiin. Jos PRES-oireyhtymää epäillään, Gilenya-hoito on lopetettava.

## Aiempi immunosuppressantti- tai immunomodulaatiohoito

Fingolimodin tehoa ja turvallisuutta arvioivia tutkimuksia ei ole tehty koskien lääkityksen vaihtoa teriflunomidista, dimetyylifumaraatista tai alemtutsumabista Gilenyaan. Kun potilaat siirtyvät toisesta taudin kulkua muuntavasta lääkähoidosta Gilenyaan, on siirrossa otettava huomioon toisen lääkkeen eliminaatiopuoliintumisaika ja vaikutustapa, jotta välttyttäisiin additiiviselta immuunijärjestelmään kohdistuvalta vaikutukselta pitäen samalla riskin taudin uudelleenaktivoitumiselle mahdollisimman pienenä. Täydellisen verenkuvan (TVK:n) ottoa suositellaan ennen Gilenya-hoidon aloittamista sen varmistamiseksi, että aiemman hoidon aiheuttamat immunologiset vaikutukset (esim. sytopenia) ovat korjaantuneet.

Gilenya-hoidon voi yleensä aloittaa välittömästi interferoni- tai glatirameeriasetaattihoidon lopettamisen jälkeen.

Dimetyylifumaraatin osalta tarvitaan riittävän pitkä washout-jakso (puhdistumisjakso), jotta TVK ehtisi korjaantua ennen Gilenya-hoidon aloittamista.

Pitkän eliminaatiopuoliintumisaikan vuoksi natalizumabin poistuminen elimistöstä yleensä kestää jopa 2–3 kuukautta natalizumabihoidon lopettamisen jälkeen. Teriflunomidi on myös hitaasti plasmasta poistuva lääkeaine. Ilman eliminaatioprosessin nopeuttamista teriflunomidin poistuminen plasmasta voi viedä useista kuukausista aina kahteen vuoteen saakka. Teriflunomidista siirryttäessä suositellaan teriflunomidilääkkeen valmisteyhteenvedossa annettavien suositusten mukaista eliminaatioprosessin nopeuttamista tai vaihtoehtoisesti vähintään 3,5 kuukauden mittaista washout-jaksoa. Varovaisuutta on noudatettava mahdollisten samanaikaisten immunologisten vaikutusten varalta, kun potilaiden hoito vaihdetaan natalizumabista tai teriflunomidista Gilenyaan.

Alemtutsumabilla on merkittävät ja pitkäkestoiset immunosuppressiiviset vaikutukset. Koska näiden vaikutusten todellista kestoa ei tunneta, Gilenya-hoidon aloittamista alemtutsumabihoidon jälkeen ei suositella, elleivät tällaisesta hoidosta saatavissa olevat hyödyt selvästi ylitä potilaan yksilöllisiä riskejä.

Päätös samanaikaisen pitkäkestoisen kortikosteroidihoidon käytöstä on syytä tehdä vasta huolellisen harkinnan jälkeen.

## Samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP450-induktorien kanssa

Fingolimodia on käytettävä varoen voimakkaiden CYP450-induktorien kanssa. Samanaikaista käyttöä mäkikuisman kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

## Maligniteetit

### *Pahanlaatuiset ihomuutokset*

Gilenya-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu tyvisolusyöpää ja muita ihokasvaimia, mm. melanoomaa, okasolusyöpää, Kaposin sarkoomaa ja merkelinsolukarsinoomaa (ks. kohta 4.8). Valppaus ihomuutoksiin liittyen on perusteltua ja ihon tutkimista suositellaan lääkkeen käyttöä aloitettaessa ja tämän jälkeen 6–12 kuukauden välein kliininen arvio huomioon ottaen. Jos epäilyttäviä muutoksia havaitaan, potilas tulee lähettää dermatologille.

Pahanlaatuisten ihokasvainien riskin vuoksi fingolimodihoitoa saavia potilaita on kehoitettava välttämään altistumista auringonvalolle ilman aurinkosuojausta. Näille potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti UV-B-valohoitoa eikä PUVA-hoitoa.

### Lymfoomat

Tapauksia lymfoomista on ollut sekä kliinisissä tutkimuksissa että markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.8). Raportoidut tapaukset olivat heterogeenisiä laadultaan, pääosin non-Hodgkinin lymfoomia, sekä B-solu- että T-solulymfoomia. Ihon T-solulymfoomatapauksia (mycosis fungoides) on havaittu. Yksi kuolemaan johtanut Epstein–Barrin viruksen (EBV) positiivinen B-solulymfooma on myös havaittu. Mikäli lymfoomaa epäillään, hoito tulee lopettaa.

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Sikiöön kohdistuvan riskin takia fingolimodi on vasta-aiheinen raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä. Ennen hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava sikiöön kohdistuvasta riskistä, ja raskaustestin tulee olla negatiivinen. Tehokasta ehkäisyä on käytettävä hoidon aikana ja 2 kk ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.6 sekä lääkärin tietopaketin sisältämät tiedot).

### Tumefaktiiviset leesiot

MS-taudin pahenemisvaiheeseen liittyviä tumefaktiivisia leesioita on ilmoitettu harvinaisina tapauksina markkinoilletulon jälkeen. Jos pahenemisvaihe on vaikea, magneettikuvaus on tehtävä tumefaktiivisten leesioiden pois sulkemiseksi. Lääkärin on harkittava hoidon lopettamista tapauskohtaisesti ottaen huomioon yksilölliset hyödyt ja riskit.

### Taudin uudelleenaktivoituminen (rebound) fingolimodihoidon lopettamisen jälkeen

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on harvoissa tapauksissa havaittu sairauden vaikea-asteista pahenemista potilailla, joiden fingolimodihoito on lopetettu. Tätä on yleensä havaittu fingolimodihoidon lopettamista seuraavien 12 viikon kuluessa, mutta tapauksia on ilmoitettu myös jopa 24 viikon kuluttua fingolimodihoidon lopettamisen jälkeen. Tästä syystä fingolimodihoidon lopettamisen yhteydessä on noudatettava varovaisuutta. Jos fingolimodihoidon lopettaminen katsotaan tarpeelliseksi, on otettava huomioon mahdollinen poikkeuksellisen vaikea-asteinen taudin uudelleenaktivoituminen ja potilaita on seurattava oleellisten oireiden ja löydösten varalta ja asianmukainen hoito on aloitettava tarvittaessa (ks. kohta ”Hoidon lopettaminen” alla).

### Hoidon lopettaminen

Jos Gilenya-hoito päätetään lopettaa, puoliintumisaikaan perustuen fingolimodin poistumiseen verenkierrosta tarvitaan 6 viikon lääkitystauko (ks. kohta 5.2). Useimmilla potilailla lymfosyyttimäärät palautuvat asteittain normaaleiksi 1–2 kuukauden kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.1), joskin täydellinen tilanteen korjaantuminen voi joillakin potilailla vaatia merkittävästi pidemmän ajan. Muiden lääkehoitojen aloittaminen tänä aikana aiheuttaa samanaikaisen altistuksen fingolimodille. Varovaisuutta on noudatettava, koska immunosuppressanttien käyttö pian Gilenya-hoidon lopettamisen jälkeen voi aiheuttaa additiivisia vaikutuksia immuunijärjestelmässä.

Fingolimodihoidon lopettamisen yhteydessä on myös syytä varovaisuuteen ns. rebound-riskin vuoksi (ks. edellinen kohta ”Taudin uudelleenaktivoituminen (rebound) fingolimodihoidon lopettamisen jälkeen”). Jos Gilenya-hoidon lopettamista pidetään välttämättömänä, on potilaita hoidon lopettamisen yhteydessä seurattava mahdolliseen rebound-ilmiöön liittyvien olennaisten oireiden varalta.

### Vaikutukset serologisiin tutkimuksiin

Fingolimodi pienentää veren lymfosyyttimäärää jakamalla ne uudelleen sekundaarisiin imukudoselimiin ja siksi veren perifeerisiä lymfosyyttimääriä ei voida käyttää arvioimaan Gilenyalla hoidetun potilaan lymfosyyttien alaryhmien tilaa. Laboratoriotutkimuksissa, joissa käytetään kiertäviä mononukleaarisoluja, tarvitaan suurempia verimääriä, koska kiertävien lymfosyyttien määrä on pienentynyt.

## Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden turvallisuusprofiili on samankaltainen kuin aikuisten, ja näin ollen aikuisia koskevat varoitukset ja varotoimet koskevat myös pediatria potilaita.

Etenkin seuraavat seikat on otettava huomioon, kun Gilenya määrätään pediatrisille potilaille:

- Varotoimia on noudatettava ensimmäisen annoksen yhteydessä (ks. ”Bradyarytmia” edellä). Kun potilas siirtyy 0,25 mg vuorokausiannoksesta 0,5 mg vuorokausiannokseen, suositellaan samoja varotoimia kuin ensimmäisen annoksen yhteydessä.
- Kontrolloidussa pediatrisessa D2311-tutkimuksessa kouristuskohtauksia, ahdistuneisuutta, masentuneisuutta ja masennusta raportoitiin fingolimodihoitoa saaneilla potilailla enemmän kuin interferoni-beeta-1a-hoitoa saaneilla. Varovaisuutta on noudatettava tässä alaryhmäpopulaatiossa (ks. ”Pediatriset potilaat” kohdassa 4.8).
- Yksittäistapauksina on havaittu lievää bilirubiiniarvojen kohoamista Gilenya-hoitoa saavilla pediatrisilla potilailla.
- On suositeltava, että pediatriset potilaat saavat nykyisten rokotussuositusten mukaiset rokotussarjat kokonaisuudessaan ennen Gilenya-hoidon aloittamista (ks. ”Infektiot” edellä).
- Tietoja on hyvin rajallisesti 10–12-vuotiaista lapsista, alle 40 kg painavista lapsista ja lapsista, joilla Tannerin vaihe on < 2 (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Näissä alaryhmissä on syytä noudattaa varovaisuutta, sillä kliinisestä tutkimuksesta on saatavilla hyvin niukasti tietoja.
- Pediatria potilaita koskevia pitkäaikaisturvallisuustietoja ei ole saatavilla.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Antineoplastiset, immunomodulaatiiviset tai immunosuppressiiviset lääkkeet

Antineoplastisia, immunomodulaatiivisia tai immunosuppressiivisia hoitoja ei saa käyttää samanaikaisesti, koska hoidot voivat aiheuttaa additiivisia vaikutuksia immuunijärjestelmässä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, kun potilaat siirtyvät Gilenya-hoitoon pitkävaikutteisista immuunijärjestelmään vaikuttavista lääkkeistä, kuten natalisumabista, teriflunomidista tai mitoksantronista (ks. kohta 4.4). Multippeliskleroosipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa samanaikaisesti pahenemisvaiheiden hoitoon käytettyihin lyhytkestoisiin kortikosteroidikuureihin ei liittynyt infektioiden esiintyvyyden lisääntymistä.

### Rokotus

Rokotusten teho voi olla heikentynyt Gilenya-hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan hoidon päättymisestä. Koska eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviin rokotteisiin saattaa liittyä infektioriski, niitä ei pidä käyttää (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### Bradykardiaa aiheuttavat lääkeaineet

Fingolimodin käyttöä yhdessä atenololin ja diltiatseemin kanssa on tutkittu. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa, fingolimodihoitoa aloitettaessa sydämensyke hidastui vielä 15 %, kun fingolimodia käytettiin samanaikaisesti atenololin kanssa. Diltiatseemin käytön yhteydessä tällaista vaikutusta ei ole havaittu. Potentiaalisten additiivisten sydämensykkeeseen kohdistuvien vaikutusten vuoksi Gilenya-hoitoa ei tule aloittaa potilaille, jotka käyttävät beetasalpaajia tai muita valmisteita, jotka saattavat alentaa sydämensykettä, kuten ryhmän Ia ja III rytmihäiriölääkkeet, kalsiumkanavasalpaajat (kuten verapamiili tai diltiatseemi), ivabradiini, digoksiini, koliiniesteraasin vaikutusta estävät lääkkeet tai pilokarpiini (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos Gilenya-hoitoa harkitaan tällaisille potilaille, on suositeltavaa konsultoida kardiologia näiden potilaiden siirtämisestä valmisteelle, joka ei hidasta sydämensykettä tai asianmukaisesta monitoroinnista hoitoa aloitettaessa. Vähintään yön yli kestävää pidennettyä monitorointia suositellaan, jos sydämensykettä hidastavaa lääkitystä ei voida lopettaa.

### Muiden lääkeaineiden vaikutukset fingolimodin farmakokinetiikkaan

Fingolimodi metaboloituu pääasiassa CYP4F2:n kautta. Myös muut entsyymit, kuten CYP3A4, saattavat vaikuttaa sen metaboliaan, erityisesti jos kyseessä on CYP3A4:n voimakas induktio. Voimakkaiden kuljettajaproteiinien estäjien ei odoteta vaikuttavan fingolimodin dispoitioon. Fingolimodin ja ketokonatsolin samanaikainen käyttö johti fingolimodi- ja fingolimodifosfaattialtistuksen (AUC) 1,7-kertaiseen lisääntymiseen CYP4F2:n eston kautta. Varovaisuutta on noudatettava, kun käytetään valmisteita, jotka saattavat estää CYP3A4:ää (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, eräät makrolidit kuten klaritromysiini ja telitromysiini).

Samanaikainen annostelu vakaassa tilassa kahdesti päivässä annetun 600 mg karbamatsepiiniannoksen kanssa laskee fingolimodin ja sen metaboliittien AUC:tä noin 40 % yksittäisen 2 mg fingolimodiannoksen jälkeen. Muut voimakkaat CYP450-induktorit, kuten rifampisiini, fenobarbitaali, fenytoiini, efavirensi ja mäkikuisma voivat laskea fingolimodin ja sen metaboliittien AUC:tä vähintään saman verran. Koska tämä voi heikentää valmisteen tehoa, on näiden yhteiskäytössä noudatettava varovaisuutta. Samanaikaista käyttöä mäkikuisman kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

### Fingolimodin vaikutukset muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Fingolimodi ei todennäköisesti vaikuta lääkeaineisiin, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP450-entsyymien tai tärkeimpien kuljettajaproteiinien substraattien välityksellä.

Fingolimodin ja siklosporiinin samanaikainen käyttö ei aiheuttanut muutosta siklosporiini- tai fingolimodialtistuksessa. Fingolimodin ei siksi odoteta muuttavan sellaisten lääkkeiden farmakokinetiikkaa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja.

Fingolimodin ja oraalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli) samanaikainen anto ei aiheuttanut muutosta oraalisten ehkäisyvalmisteiden altistuksessa. Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty muita progestogeenisiä sisältävillä oraalilla ehkäisyvalmisteilla, mutta fingolimodin ei odoteta vaikuttavan niiden altistukseen.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Ehkäisy naisille

Fingolimodi on vasta-aiheinen naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.3). Negatiivisen raskaustestin tulee olla saatavilla ennen hoidon aloittamista naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, ja heitä tulee neuvoa sikiöön kohdistuvasta vakavasta riskistä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä Gilenya-hoidon aikana ja vielä 2 kk ajan hoidon lopettamisen jälkeen, sillä fingolimodi poistuu elimistöstä noin 2 kuukauden kuluttua hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Erityistoimia on lueteltu myös lääkärin tietopaketissa. Nämä toimet on suoritettava ennen fingolimodin määräämistä naispotilaille sekä hoidon aikana.

Jos fingolimodihoido lopetetaan raskauden suunnittelun vuoksi, tautiaktiivisuuden palaamisen mahdollisuus on otettava huomioon (ks. kohta 4.4).

## Raskaus

Ihmisillä havaittuihin vaikutuksiin perustuen markkinoille tulon jälkeiset tiedot viittaavat siihen, että fingolimodin raskauden aikaiseen käyttöön liittyy huomattavien synnynnäisten epämuodostumien riskin kaksinkertainen suurenema verrattuna koko väestöön (2–3 %; EUROCAT).

Yleisimmin raportoitiin seuraavia huomattavia epämuodostumia:

- synnynnäiset sydänviat, kuten eteis- tai kammioväliseinän aukko, Fallot'n tetralogia
- munuaisten poikkeavuudet
- tuki- ja liikuntaelimestön poikkeavuudet.

Fingolimodin vaikutuksista synnytykseen ei ole tietoa.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, mukaan lukien keskenmenoja ja elinten epämuodostumia, joita olivat etenkin yhteinen valtimorunko ja kammionväliseinän aukko (ks. kohta 5.3). Sfingosiini-1-fosfaattireseptorin, johon fingolimodi vaikuttaa, tiedetään myös olevan osallisena verisuonien muodostumisessa alkiokehityksen aikana.

Tämän vuoksi fingolimodi on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Fingolimodihoidon lopetettava 2 kk ennen raskaaksi tulemisen suunnittelua (ks. kohta 4.4). Jos raskaus alkaa fingolimodihoidon aikana, hoito on lopetettava. Potilaalle on järjestettävä hoitoon liittyvien sikiöhaittojen riskiä koskevaa neuvontaa ja tehtävä ultraäänitutkimuksia.

## Imetys

Koe-eläimillä fingolimodi erittyy maitoon imetyksen aikana (ks. kohta 5.3). Gilenya käyttävät naiset eivät saa imettää, koska fingolimodi voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia rintaruokituissa imeväisissä.

## Hedelmällisyys

Prekliinisten tutkimusten perusteella ei ole viitettä siitä, että fingolimodin käyttöön liittyy lisääntynyt riski alentuneesta hedelmällisyydestä (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Fingolimodilla ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Joskus voi kuitenkin esiintyä huimausta tai uneliaisuutta hoitoa aloitettaessa. Kun Gilenya aloitetaan, suositellaan potilaiden seurantaa 6 tunnin ajan (ks. kohta 4.4 Bradyarytmia).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset (esiintyvyys  $\geq 10$  %) 0,5 mg annoksella olivat päänsärky (24,5 %), maksaentsyymiarvojen suureneminen (15,2 %), ripuli (12,6 %), yskä (12,3 %), influenssa (11,4 %), sinuiitti (10,9 %) ja selkäkipu (10,0 %).

## Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut sekä markkinoilletulon jälkeisiin spontaaneihin haittavaikutusilmoituksiin tai kirjallisuudessa kuvattuihin tapauksiin perustuvat haittavaikutukset on ilmoitettu alla. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<b>Infektiot</b>	
Hyvin yleinen:	influenssa sinuiitti
Yleinen:	herpesvirusinfektiot keuhkoputkentulehdus savipuoli
Melko harvinainen:	keuhkokuume
Tuntematon:	progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)** kryptokokki-infektiot**
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	
Yleinen:	tyvisolusyöpä
Melko harvinainen:	melanooma****
Harvinainen:	lymfooma*** okasolusyöpä****
Hyvin harvinainen:	Kaposin sarkooma****
Tuntematon:	merkelinsolukarsinooma***
<b>Veri ja imukudos</b>	
Yleinen:	lymfopenia leukopenia
Melko harvinainen:	trombosytopenia
Tuntematon:	autoimmuunihemolyyttinen anemia*** perifeerinen ödeema***
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Tuntematon:	yliherkkyysoireyksiin mukaan lukien ihottuma, urtikaria ja angioedeema hoidon aloituksessa***
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleinen:	masennus
Melko harvinainen:	masentunut mieliala
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen:	päänsärky
Yleinen:	huimaus migreeni
Melko harvinainen:	kouristuskohtaus
Harvinainen:	posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)*
Tuntematon:	taudin vaikea-asteinen paheneminen fingolimodi-hoidon lopettamisen jälkeen***
<b>Silmät</b>	
Yleinen:	näön hämärtyminen
Melko harvinainen:	makulaturvotus
<b>Sydän</b>	
Yleinen:	bradykardia eteis-kammiokatkos
Hyvin harvinainen:	T-aallon inversio***
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen:	hypertensio

<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Hyvin yleinen:	yskä
Yleinen:	hengenahdistus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen:	ripuli
Melko harvinainen:	pahoinvointi***
<b>Maksa ja sappi</b>	
Tuntematon:	maksan akuutti vajaatoiminta***
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Yleinen:	ekseema hiusten lähtö kutina
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleinen:	selkäkipu
Yleinen:	lihaskipu nivelkipu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleinen:	voimattomuus
<b>Tutkimukset</b>	
Hyvin yleinen:	maksaentsyymiarvojen suureneminen (alaniini transaminaasi-, gammaglutamyylitransferaasi- ja aspartaatti transaminaasi-arvojen suureneminen)
Yleinen:	painon lasku*** veren triglyseridiarvojen suureneminen
Melko harvinainen:	neutrofiilimäärän lasku
* Yleisyysluokka perustuu arviolta noin 10 000 potilaan fingolimodialtistukseen kaikissa kliinisissä tutkimuksissa.	
** PML:ää ja kryptokokki-infektioita (mukaan lukien kryptokokkimeningiittitapauksia) on raportoitu markkinoilletulon jälkeen (ks. kohta 4.4).	
*** Haittavaikutukset spontaaniraporteista ja kirjallisuudesta.	
**** Yleisyysluokka ja riskin arviointi perustuivat arviolta yli 24 000 potilaan altistumiseen fingolimodille (0,5 mg) kaikissa kliinisissä tutkimuksissa.	

### Erityisten haittavaikutusten kuvaus

#### Infektiot

Kliinisissä multipeliskleroositutkimuksissa infektioiden (65,1 %) kokonaisesiintyvyys 0,5 mg:n annosta saaneiden ryhmässä oli samanlainen kuin lumelääkeryhmässä. Fingolimodia saaneilla potilailla alahengitystieinfektiot, pääasiassa keuhkoputkentulehdus ja vähäisemmässä määrin herpesinfektiot ja keuhkokuume, olivat kuitenkin yleisempiä. Joitakin yleistyneitä herpesinfektiotapauksia, myös kuolemaan johtaneita, on raportoitu myös 0,5 mg annoksella.

Lääkkeen markkinoilletulon jälkeen on raportoitu opportunististen patogeenein aiheuttamia infektoita (esim. varicella zoster -virusinfektio [VZV], John Cunningham viruksen [JCV] aiheuttama progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia, herpes simplex -virusinfektio [HSV]) sekä sieni- (esim. kryptokokki mukaan lukien kryptokokkimeningiitti) tai bakteeri-infektioita (esim. epätyypillinen mykobakteeri); jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Papilloomavirusinfektioita (HPV), mukaan lukien papilloomaa, dysplasia, syylät ja HPV-infektioon liittyvä syöpä, on raportoitu fingolimodihoidon aikana markkinoilletulon jälkeen (ks. kohta 4.4). Fingolimodin immunosuppressiivisten ominaisuuksien takia on harkittava HPV-rokotetta ennen fingolimodihoidon aloittamista rokotussuosituksia huomioiden Syöpäseulonta, papakoe mukaan lukien, on suositeltavaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

### Makulaturvotus

Kliinisissä multippeliskleroositutkimuksissa makulaturvotusta ilmeni 0,5 %:lla potilaista, jotka saivat 0,5 mg:n suositusannosta ja 1,1 %:lla potilaista, jotka saivat suurempaa 1,25 mg:n annosta. Suurin osa tapauksista todettiin 3–4 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Joillakin potilailla ilmeni näön hämärtymistä tai heikentynyttä näöntarkkuutta, mutta jotkut potilaista olivat oireettomia ja heillä tila todettiin rutiineissa oftalmologisissa tutkimuksissa. Makulaturvotus yleensä väheni tai parani itsestään hoidon lopettamisen jälkeen. Uusiutumisriskiä lääkityksen uudelleenaloittamisen jälkeen ei ole tutkittu.

Makulaturvotuksen ilmaantuvuus on lisääntynyt multippeliskleroosipotilailla, jotka ovat aiemmin sairastaneet uveittiin (17 % potilailla, joilla on aiemmin ollut uveitti ja 0,6 % potilailla, joilla ei aiemmin ole ollut uveittia). Gilenyan käyttöä ei ole tutkittu multippeliskleroosipotilailla, joilla on diabetes, johon liittyy suurentunut makulaturvotuksen riski (ks. kohta 4.4). Munuaissirrepotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana diabetesta sairastavia, fingolimodihoito 2,5 mg:n ja 5 mg:n annoksilla aiheutti makulaturvotuksen ilmaantuvuuden lisääntymisen 2-kertaiseksi.

### Bradarytmia

Hoidon aloittamisesta seuraa ohimenevä sydämensykkeen hidastuminen ja siihen voi myös liittyä eteis-kammiojohtumisen viivästymistä. Kliinisissä multippeliskleroositutkimuksissa maksimaalinen sydämensykkeen hidastuminen todettiin 6 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta ja keskimääräinen hidastuminen 0,5 mg -fingolimodiannoksella oli 12–13 lyöntiä minuutissa. Sydämen sykkeitä, jotka olivat alle 40 lyöntiä minuutissa aikuisilla ja alle 50 lyöntiä minuutissa lapsilla, todettiin harvoin 0,5 mg fingolimodia saaneilla potilailla. Keskimääräinen sydämensyke palautui lähtötasoa kohti yhden kuukauden kuluessa pitkäaikaishoidon aloittamisesta. Bradykardia oli yleensä oireetonta, mutta joillakin potilailla oli lieviä tai kohtalaisia oireita, mukaan lukien verenpaineen laskua, huimausta, väsymystä ja/tai sydämen tykytystä, jotka hävisivät 24 tunnin kuluessa hoidon aloittamisesta (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Kliinisissä multippeliskleroositutkimuksissa todettiin ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkoksia (EKG:ssä todettu pidentynyt PR-aika) hoidon aloittamisen jälkeen aikuisilla ja pediatriisilla potilailla. Aikuisten kliinisissä tutkimuksissa näitä havaittiin 4,7 %:lla potilaista, jotka saivat 0,5 mg fingolimodia, 2,8 %:lla potilaista, jotka saivat lihakseen annettavaa interferoni-beeta-1a:ta ja 1,6 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Toisen asteen eteis-kammiokatkoksia todettiin alle 0,2 %:lla aikuispotilaista, jotka saivat fingolimodia 0,5 mg:aa. Markkinoille tulon jälkeen yksittäisiä, 6 tunnin seurannan aikana ilmenneitä ohimeneviä ja spontaanisti palautuneita täydellisiä eteis-kammiokatkostapauksia on raportoitu ensimmäisen Gilenya-annoksen jälkeen. Potilaiden tila korjaantui itsestään. Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut johtumishäiriöt olivat yleensä ohimeneviä, oireettomia ja loppuivat 24 tunnin kuluessa hoidon aloittamisesta. Vaikka useimmat potilaat eivät tarvitse lääketieteellisiä hoitotoimenpiteitä, yksi fingolimodi 0,5 mg:n hoitoryhmän potilas sai isoprenaliinia oireettomaan Mobitz I -tyyppiseen toisen asteen eteis-kammiokatkokseen.

Markkinoille tulon jälkeen yksittäisiä viivästyneesti ilmenneitä tapahtumia, mukaan lukien ohimenevä asystolia ja selittämätön kuolemantapaus, on esiintynyt 24 tunnin sisällä ensimmäisestä annoksesta. Sekoittavina tekijöinä on ollut samanaikaisesti käytettyjä lääkevalmisteita ja/tai aiempi sairaus. Gilenyan vaikutusta tapauksiin ei varmuudella tiedetä.

### Verenpaine

Kliinisissä multippeliskleroositutkimuksissa fingolimod 0,5 mg:n käyttöön liittyi keskimäärin noin 3 mmHg:n suuruinen systolisen verenpaineen ja noin 1 mmHg:n suuruinen diastolisen verenpaineen nousu, joka ilmaantui noin 1 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Tämä nousu säilyi hoitoa jatkettaessa. Kohonnutta verenpainetta raportoitiin 6,5 %:lla 0,5 mg fingolimodia saaneista ja 3,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja ensimmäisenä hoitopäivänä ilmenneitä hypertensiotapauksia, jotka saattavat edellyttää joko verenpainelääkitystä tai Gilenya-hoidon keskeyttämistä (ks. myös kohta 4.4 Verenpaineeseen kohdistuvat vaikutukset).

### Maksan toiminta

Gilinya-hoitoa saaneilla aikuisilla ja pediatriisilla multipeliskleroosipotilailla on ilmoitettu maksaentsyymiarvojen suurenemista. Kliinisissä tutkimuksissa todettiin 8,0 %:lla 0,5 mg fingolimodia saaneista aikuispotilaista oireetonta ALAT-arvojen nousua seerumissa  $\geq 3$  x viitearvon yläraja ja 1,8 %:lla nousu oli  $\geq 5$  x viitearvon yläraja. Joillakin potilailla maksan transaminaasiarvojen nousu toistui, kun hoito aloitettiin uudelleen, mikä tukee yhteyttä lääkkeeseen. Kliinisissä tutkimuksissa transaminaasiarvojen suurenemista ilmeni missä tahansa vaiheessa hoitoa, joskin suurin osa tapauksista todettiin ensimmäisten 12 kuukauden kuluessa. ALAT-arvot palautuivat normaaleiksi noin 2 kuukauden kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen. Pienellä joukolla potilaita (n = 10, 1,25 mg:n annos; n = 2, 0,5 mg:n annos), joilla ilmeni ALAT-arvojen nousua  $\geq 5$  x viitearvon yläraja ja jotka jatkoivat fingolimodi-hoitoa, ALAT-arvot palautuivat normaaleiksi suurin piirtein 5 kuukauden kuluessa (ks. myös kohta 4.4 Maksan toiminta).

### Hermosto

Kliinisissä tutkimuksissa suurempia fingolimodiannoksia (1,25 tai 5,0 mg) saaneilla potilailla esiintyi harvinaisina tapauksina hermostoon liittyviä tapahtumia, joita olivat iskeemiset ja hemorragiset aivohalvaukset sekä epätyypilliset neurologiset häiriöt, kuten akuutin disseminoituneen enkefalomyeliitin (ADEM) kaltaiset tapaukset.

Kouristuskohtauksia, status epilepticus mukaan lukien, on ilmoitettu fingolimodin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen.

### Verisuonisto

Perifeerisiä ahtauttavia valtimosairaustapauksia esiintyi harvoin potilailla, joita hoidettiin suuremmalla fingolimodi-annoksella (1,25 mg).

### Hengityselimet

Gilinya-hoidon aikana havaittiin vähäistä annosriippuvaista uloshengityksen tilavuuden (FEV<sub>1</sub>) ja keuhkojen diffuusiokapasiteetin (DLco) pienenemistä, jotka alkoivat ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja säilyivät sen jälkeen muuttumattomana. Kun hoitoa oli jatkettu 24 kuukautta, prosentuaalinen vähennys lähtötilanteesta FEV<sub>1</sub>:n ennustearvoon nähden oli 0,5 mg fingolimodia saaneilla 2,7 % ja lumelääkettä saaneilla 1,2 %. Ero korjaantui, kun hoito lopetettiin. 24 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. DLco-arvo oli pienentynyt 0,5 mg fingolimodia saaneilla 3,3 % ja lumelääkettä saaneilla 2,7 % (ks. myös kohta 4.4, Hengitykseen kohdistuvat vaikutukset).

### Lymfoomat

Eriyppisiä lymfoomia on esiintynyt sekä kliinisissä tutkimuksissa että markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, mukaan lukien yksi kuolemaan johtanut Epstein–Barrin virus (EBV) -positiivinen B-solulymfooma. Non-Hodgkin -lymfomien (B- ja T-solu) esiintymistiheys kliinisissä tutkimuksissa oli suurempi, kuin mitä sen yleensä odotetaan olevan normaaliväestössä. Joitakin T-solulymfoomatapauksia, mukaan lukien ihon T-solulymfooma (mycosis fungoides), ilmoitettiin myös markkinoille tulon jälkeen (ks. myös kohta 4.4, Maligniteetit).

### Hemofagosyyttinen oireyhtymä

Gilinya-valmisteella hoidetuilla potilailla on infektion yhteydessä raportoitu erittäin harvinaisia kuolemaan johtaneita hemofagosyyttisiä oireyhtymätapauksia (haemophagocytic syndrome [HPS]). HPS on harvinainen tila, jota on kuvattu infektioiden, immunosuppression ja erilaisten autoimmuunisairauksien yhteydessä.

### Pediatriiset potilaat

Kontrolloidussa pediatriisessa D2311-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) turvallisuusprofiili fingolimodia (0,25 mg tai 0,5 mg vuorokaudessa) käytävillä pediatriisilla potilailla (10– < 18-vuotiailla) oli kokonaisuutena samankaltainen kuin aikuispotilailla. Tutkimuksessa havaittiin kuitenkin enemmän neurologisia ja psyykkisiä häiriöitä. Tässä alaryhmässä on syytä noudattaa varovaisuutta, sillä kliinisestä tutkimuksesta tietoja on saatavilla hyvin niukasti.

Pediatriassa tutkimuksessa kouristuskohtauksia raportoitiin 5,6 %:lla fingolimodia saaneista potilaista ja 0,9 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista.

Masennus ja ahdistuneisuus ovat tunnetusti yleisempiä MS-potilailla. Masennusta ja ahdistuneisuutta on raportoitu myös fingolimodia käyttävillä pediatriisilla potilailla.

Yksittäistapauksina on havaittu lievää bilirubiiniarvojen kohoamista fingolimodihoidon saaneilla pediatriisilla potilailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Terveet vapaaehtoiset aikuiset sietivät suositusannokseen (0,5 mg) nähden 80-kertaisia kerta-annoksia hyvin. Kun annos oli 40 mg, 5 tutkittavaa 6:sta raportoi lievää puristavaa tunnetta tai epämukavuutta rinnassa, mikä oli kliinisesti yhdenmukaista pienten ilmäteiden reaktiivisuuden kanssa.

Fingolimodi voi aiheuttaa bradykardiaa hoitoa aloitettaessa. Sydämensykkeen hidastuminen alkaa yleensä tunnin kuluessa ensimmäisestä annoksesta ja on voimakkaimmillaan 6 tunnin sisällä. Gilenyan negatiivinen kronotrooppinen vaikutus jatkuu yli näiden 6 tunnin ja heikkenee asteittain seuraavien hoitopäivien aikana (ks. yksityiskohdat kohdasta 4.4). Tapauksia hitaasta eteis-kammiojohtumisesta mukaan lukien yksittäisiä tapauksia ohimenevistä, spontaanisti korjautuvista täydellisistä eteis-kammiokatkokuksista on raportoitu (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos yliannostus on ensimmäinen Gilenya-altistus, on tärkeää seurata potilasta jatkuvalla (reaaliaikaisella) EKG-monitoroinnilla ja mitata sydämensyke sekä verenpaine kerran tunnissa vähintään ensimmäisten 6 tunnin ajan (ks. kohta 4.4).

Lisäksi, jos 6 tunnin jälkeen sydämensyke on alle 45 lyöntiä minuutissa aikuisilla, alle 55 lyöntiä minuutissa vähintään 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla tai alle 60 lyöntiä minuutissa 10– < 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla tai 6 tunnin kohdalla ensimmäisen annoksen ottamisesta otetussa EKG:ssä on uusi toisen tai korkeamman asteen eteis-kammiokatkos tai QTc-aika  $\geq 500$  millisekuntia, monitorointia on jatkettava vähintään yön yli, kunnes tila on korjaantunut. Minä ajankohtana tahansa ilmaantuneen uuden kolmannen asteen eteis-kammiokatkoksen tapauksessa monitorointia on myös jatkettava vähintään yön yli.

Dialyysi tai plasmanvaihto ei poista fingolimodia elimistöstä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA27

#### Vaikutusmekanismi

Fingolimodi on sfingosini-1-fosfaattireseptorin modulaattori. Fingolimodi metaboloituu sfingosinikinaasin välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi fingolimodifosfaatiksi. Fingolimodifosfaatti sitoutuu pieninä nanomolaarisina pitoisuuksina lymfosyyttien pinnalla sijaitsevaan sfingosini-1-fosfaatti (S1P) -reseptoriin 1, ja läpäisee helposti veriaivoesteen sitoutuakseen S1P-reseptoriin 1 keskushermoston (CNS) hermosoluissa. Fingolimodifosfaatti toimii S1P-reseptoreiden funktionaalisenä antagonistina lymfosyyteissä ja estää siten lymfosyyttejä poistumasta imusolmukkeista ja aikaansaa pikemminkin lymfosyyttien uudelleenjakautumisen kuin depleetion. Eläinkokeet ovat osoittaneet tämän uudelleenjakautumisen vähentävän patogeenisten lymfosyyttien, kuten pro-inflammatoristen Th17-solujen, infiltraatiota CNS:ään, jossa ne olisivat osallisena hermotulehduksessa ja hermokudosvauriossa. Eläintutkimukset ja *in vitro* -kokeet viittaavat siihen, että fingolimodi saattaa myös toimia vaikuttamalla hermosolujen pinnalla oleviin S1P-reseptoreihin.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Lymfosyyttimäärä veressä vähenee noin 75 %:iin lähtötilanteesta, kun ensimmäisestä 0,5 mg:n fingolimodiannoksesta on kulunut 4–6 tuntia. Kun päivittäistä annostusta jatketaan, lymfosyyttimäärä vähenee edelleen seuraavan kahden viikon ajan ja on alimmillaan noin 500 solua/mikrolitra tai noin 30 % lähtötilanteesta. Potilaista 18 %:lla lymfosyyttimäärä oli alimmillaan alle 200 solua/mikrolitra vähintään kerran. Pitkäaikainen päivittäinen annostus pitää lymfosyyttimäärät pieninä. Suurin osa T- ja B-lymfosyyteistä kulkee säännöllisesti imukudoselinten läpi ja fingolimodi vaikuttaa pääsääntöisesti näihin soluihin. Noin 15–20 % T-lymfosyyteistä on fenotyypiltään efektorimuistisoluja, jotka ovat tärkeitä perifeeriselle immuunivalvonnalle. Fingolimodi ei vaikuta tähän lymfosyytin alatyyppiin, koska ne eivät yleensä kulje imukudoselimiin. Perifeerisen lymfosyyttimäärän suureneminen on ilmeistä muutaman päivän kuluttua fingolimodihoidon lopettamisesta ja normaaliarvot saavutetaan yleensä yhden tai kahden kuukauden kuluessa. Pitkäaikainen fingolimodiannostus johtaa lievään neutrofiilien määrän laskuun eli suunnilleen 80 %:iin lähtöarvosta. Fingolimodi ei vaikuta monosyytteihin.

Hoitoa aloitettaessa fingolimodi aiheuttaa ohimenevää sydämen syketaajuuden ja eteis-kammiojohtumisen hidastumista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Syketaajuuden hidastuminen on suurimmillaan annosta seuraavan 6 tunnin aikana ja 70 % negatiivisesta kronotrooppisesta vaikutuksesta ilmenee ensimmäisen vuorokauden aikana. Kun hoitoa jatketaan, syketaajuus palautuu perustasolle kuukauden kuluessa. Fingolimodin aiheuttama syketaajuuden hidastuminen voidaan kumota parenteraalisesti annettavalla atropiinilla tai isoprenaliinilla. Inhaloidulla salmeterolilla on myös osoitettu vähäinen sydämensykettä nopeuttava vaikutus. Kun fingolimodihoidon aloitetaan, ennenaikaiset eteissupistukset lisääntyvät, mutta eteisvärinät/flutterit tai kammioperäiset rytmihäiriöt tai ektopiat eivät lisäänty. Fingolimodihoidon ei liity sydämen minuuttitilavuuden pienenemistä. Fingolimodihoidon ei vaikuta autonomisiin vasteisiin sydämessä, mukaan lukien diurnaaliset sydämensykkeen vaihtelu ja kuormituksen aiheuttamat muutokset.

S1P4 on voinut osittain edistää vaikutusta mutta ei ollut pääasiallinen reseptori, josta aiheutui imukudosdepleetio. Bradykardian ja vasokonstriktion vaikutusmekanismia tutkittiin myös *in vitro* marsuilla ja eristetyssä kaniinin aortassa ja sepelvaltimossa. Todettiin, että bradykardia voi välittyä pääasiassa sisäänpäin johtavan kaliumkanavan tai G-proteiinin aktivoiman sisäänpäin johtavan K<sup>+</sup>-kanavan (IKACH/GIRK) aktivaation kautta ja että vasokonstriktio näyttää välittyvän Rho-kinaasi- ja kalsiumriippuvaisen mekanismin kautta.

Kun fingolimodia annetaan kerta- tai toistuvina annoksina 0,5 mg ja 1,25 mg kahden viikon ajan, ei siihen liity havaittavissa olevaa hengitysteiden virtausvastuksen lisääntymistä FEV<sub>1</sub>-arvolla ja uloshengitysnopeudella (FEF) 25–75 mitattuna. Fingolimodin  $\geq 5$  mg:n kerta-annokseen (10-kertainen suositeltuun annokseen nähden) liittyy kuitenkin annosriippuvaista hengitysteiden virtausvastuksen lisääntymistä. Kun fingolimodia annetaan toistuvina annoksina 0,5 mg, 1,25 mg tai 5 mg, ei siihen liity heikentynyttä hapettumista tai hapen desaturatiota räsituksessa tai hengitysteiden reagoivuuden lisääntymistä metakoliinille. Fingolimodilla hoidettujen bronkodilatorinen vaste sisään hengitettävälle beeta-agonisteille on normaali.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Fingolimodin teho on osoitettu kahdessa tutkimuksessa, jossa arvioitiin fingolimodin kerran vuorokaudessa annettavia 0,5 mg:n ja 1,25 mg:n annoksia aikuispotilaille, joilla oli aaltomainen multippeliskleroosi (relapsing-remitting MS; RRMS). Kummassakin tutkimuksessa aikuispotilaille oli ollut  $\geq 2$  pahenemisvaihetta viimeksi kuluneiden 2 vuoden aikana tai  $\geq 1$  pahenemisvaihe viimeksi kuluneen vuoden aikana. Potilaiden EDSS-pisteet (Expanded Disability Status Score) olivat 0–5,5. Gilenyan myyntilupapäätöksen jälkeen valmistui kolmas, samaa aikuispotilaspopulaatiota koskenut tutkimus.

D2301 (FREEDOMS) -tutkimus oli 2 vuoden pituinen satunnaistettu, kaksoissokko, lumelääkekontrolloitu faasin III tutkimus, johon osallistui 1 272 potilasta (425 sai 0,5 mg:n annosta, 429 sai 1,25 mg:n annosta, 418 sai lumelääkettä). Lähtötilanteen muuttujien mediaanit olivat: ikä 37 vuotta, sairauden kesto 6,7 vuotta ja EDSS-pisteytys 2,0. Tutkimustulokset on esitetty taulukossa 1. Merkitseviä eroja ei todettu 0,5 mg:n ja 1,25 mg:n annoksen välillä kummankaan vastemuuttujan suhteen.

#### **Taulukko 1 Tutkimus D2301 (FREEDOMS): päätulokset**

	<b>Fingolimodi 0,5 mg</b>	<b>Lumelääke</b>
<b>Kliiniset vastemuuttujat</b>		
Vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä (ensisijainen vastemuuttuja)	0,18**	0,40
Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut tapahtunut pahenemisvaihetta 24 kk kuluessa	70 %**	46 %
Niiden potilaiden osuus, joilla toiminnan vajeus oli edennyt 3 kk:n kohdalla†	17 %	24 %
Riskisuhde (hazard ratio) (95 % luottamusväli)	0,70 (0,52, 0,96)*	
<b>MRI vastemuuttujat</b>		
24 kk kohdalla ilmenneiden uusien tai laajentuneiden T2-leesioiden mediaani (keskiarvo)	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Gadoliniumilla (Gd) tehostuvien leesioiden mediaani (keskiarvo) 24 kk kohdalla	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Aivojen kokonaistilavuuden prosentuaalisen muutoksen mediaani (keskiarvo) 24 kuukauden aikana	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Toimintavajeen eteneminen on määritetty EDSS-pisteytyksen suurenemisena 1 pisteellä, joka vahvistettiin 3 kuukauden kuluttua		
** p < 0,001, *p < 0,05 verrattuna lumelääkkeeseen		
Kaikki kliinisten vastemuuttujien analyysit tehtiin hoitoaikkeen mukaisina (intent-to-treat). MRI-analyyseissä käytettiin arviointikelpoista materiaalia.		

Potilailla, jotka olivat mukana 24 kuukauden pituisen FREEDOMS -tutkimuksen loppuun saakka, oli mahdollisuus osallistua annossokkoutettuun jatkotutkimukseen (D2301E1) ja saada fingolimodia. Kaiken kaikkiaan 920 potilasta tuli mukaan tutkimukseen (331 jatkoi 0,5 mg annoksella, 289 jatkoi 1,25 mg annoksella, 155 siirtyi lumelääkkeestä annokseen 0,5 mg ja 145 siirtyi lumelääkkeestä annokseen 1,25 mg). 12 kuukauden kuluttua (kk 36) 856 potilasta (93 %) oli vielä mukana tutkimuksessa. Kuukauden 24 ja 36 välisenä aikana vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrä (annual relapse rate, ARR) perustutkimuksessa 0,5 mg fingolimodia saaneilla ja tällä annoksella jatkaneilla potilailla oli 0,17 (0,21 perustutkimuksessa). Potilailla, jotka siirtyivät lumelääkkeestä 0,5 mg fingolimodiannokseen ARR oli 0,22 (0,42 perustutkimuksessa).

Vastaavanlaiset tulokset saatiin kahden vuoden pituisesta satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumekontrolloidusta faasin III toistotutkimuksesta (D2309, FREEDOMS 2), johon osallistui 1 083 potilasta, joilla oli relapsoiva-remittoiva MS (358 annoksella 0,5 mg, 370 annoksella 1,25 mg, 355 lumelääkkeellä). Lähtötilanteen muuttujien mediaanit olivat: ikä 41 vuotta, sairauden kesto 8,9 vuotta, EDSS-pisteytys 2,5.

**Taulukko 2 Tutkimus D2309 (FREEDOMS 2): päätulokset**

	<b>Fingolimodi 0,5 mg</b>	<b>Lumelääke</b>
<b>Kliiniset vastemuuttajat</b>		
Vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä (ensisijainen vastemuuttaja)	0,21**	0,40
Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut pahenemisvaihetta 24 kk kuluessa	71,5 %**	52,7 %
Niiden potilaiden osuus, joilla toiminnan vajausta oli edennyt 3 kk:n kohdalla†	25 %	29 %
Riskisuhde (hazard ratio) (95 % luottamusväli)	0,83 (0,61, 1,12)	
<b>MRI vastemuuttajat</b>		
24 kk kohdalla ilmenneiden uusien tai laajentuneiden T2-lesioiden mediaani (keskiarvo)	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Gadoliniumilla (Gd) tehostuvien lesioiden mediaani (keskiarvo) 24 kk kohdalla	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Aivojen kokonaistilavuuden prosentuaalisen muutoksen mediaani (keskiarvo) 24 kuukauden aikana	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Toimintavajeen eteneminen on määritelty EDSS-pisteytyksen suurenemisena 1 pisteellä, joka vahvistettiin 3 kuukauden kuluttua ** p < 0,001 verrattuna lumelääkkeeseen Kaikki kliinisten vastemuuttajien analyysit tehtiin hoitoaikeen mukaisina (intent-to-treat). MRI-analyyseissä käytettiin arviointikelpoista materiaalia.		

D2302 (TRANSFORMS) -tutkimus oli 1 vuoden pituinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu (double-blind, double-dummy), aktiivikontrolloitu (interferoni-beeta-1a) faasin III tutkimus, johon osallistui 1 280 potilasta (429 sai 0,5 mg:n annosta, 420 sai 1,25 mg:n annosta, 431 sai interferoni-beeta-1a:ta 30 mikrogrammaa lihakseen annettavana pistoksena kerran viikossa). Lähtötilanteen muuttujien mediaanit olivat: ikä 36 vuotta, sairauden kesto 5,9 vuotta ja EDSS-pisteitys 2,0. Tutkimustulokset on esitetty taulukossa 3. Merkitseviä eroja ei todettu 0,5 mg:n ja 1,25 mg:n annoksen välillä kummankaan vastemuuttujan suhteen.

**Taulukko 3 Tutkimus D2302 (TRANSFORMS): päätulokset**

	<b>Fingolimodi 0,5 mg</b>	<b>Interferoni-beeta- 1a, 30 µg</b>
<b>Kliiniset vastemuuttajat</b>		
Vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä (ensisijainen vastemuuttaja)	0,16**	0,33
Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut tapahtunut pahenemisvaihetta 12 kk kuluessa	83 %**	71 %
Niiden potilaiden osuus, joilla toiminnan vajeus oli edennyt 3 kk:n kohdalla†	6 %	8 %
Riskisuhde (hazard ratio) (95 % luottamusväli)	0,71 (0,42, 1,21)	
<b>MRI vastemuuttajat</b>		
24 kk kohdalla ilmenneiden uusien tai laajentuneiden T2-leesioiden mediaani (keskiarvo)	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Gadoliniumilla (Gd) tehostuvien leesioiden mediaani (keskiarvo) 12 kk kohdalla	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Aivojen kokonaistilavuuden prosentuaalisen muutoksen mediaani (keskiarvo) 12 kuukauden aikana	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Toimintavajeen eteneminen on määritetty EDSS-pisteityksen suurenemisena 1 pisteellä, joka vahvistettiin 3 kuukauden kuluttua		
* p < 0,01, ** p < 0,001, verrattuna interferoni-beeta-1a:han		
Kaikki kliinisten vastemuuttajien analyysit tehtiin hoitoaikkeen mukaisina (intent-to-treat). MRI-analyysissä käytettiin arviointikelpoista materiaalia.		

Potilailla, jotka olivat mukana 12 kuukauden pituisen TRANSFORMS-tutkimuksen loppuun saakka, oli mahdollisuus osallistua annossokkoutettuun jatkotutkimukseen (D2301E1) ja saada fingolimodia. Kaiken kaikkiaan 1 030 potilasta tuli mukaan tutkimukseen (356 jatkoi 0,5 mg annoksella, 330 jatkoi 1,25 mg annoksella, 167 siirtyi beeta-interferoni-1a-lääkityksestä annokseen 0,5 mg ja 174 siirtyi beeta-interferoni-1a-lääkityksestä annokseen 1,25 mg). 12 kuukauden kuluttua (kk 24) 882 potilasta (86 %) oli vielä mukana tutkimuksessa. Kuukauden 12 ja 24 välisenä aikana perustutkimuksessa 0,5 mg fingolimodia saaneilla ja tällä annoksella jatkaneilla potilailla ARR oli 0,20 (0,19 perustutkimuksessa). Potilailla, jotka siirtyivät beeta-interferoni-1a:sta 0,5 mg fingolimodiannokseen ARR oli 0,33 (0,48 perustutkimuksessa).

D2301- ja D2302-tutkimusten yhdistetyt tulokset osoittivat yhdenmukaista ja tilastollisesti merkitsevää vähenemistä vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrässä verrokkiin verrattuna sukupuolen, iän, aiemman multipeliskleroosihoidon, taudin aktiivisuuden tai toimintavajeen mukaan lähtötilanteessa määritellyissä alaryhmissä.

Kliinisen tutkimustiedon lisäanalyysit osoittavat yhdenmukaista tehoa erittäin aktiivista relapsoivaa-remittoivaa multipeliskleroosia sairastavien potilaiden alaryhmissä.

## Pediatriset potilaat

Kerran vuorokaudessa otettavien 0,25 mg ja 0,5 mg fingolimodiannosten (paino- ja altistusmittausten perusteella valittu annos) teho ja turvallisuus on varmistettu 10- < 18-vuotiailla aaltomaista MS-tautia sairastavilla pediatrisilla potilailla.

D2311-tutkimus (PARADIGMS) oli kaksoissokkoutettu, aktiivikontrolloitu kaksoislumetutkimus, jonka kesto oli joustava (enintään 24 kk) ja johon osallistui 215 potilasta (ikä 10- < 18 v; n = 107 fingolimodiryhmässä ja 108 interferonibeeta-1a-ryhmässä [30 mikrog injektio lihakseen kerran viikossa]).

Lähtötilanteen ominaisuuksien mediaaniarvot olivat: ikä 16 v, taudin kesto 1,5 v ja EDSS-pistemäärä 1,5. Valtaosalla potilaista Tannerin vaihe oli vähintään 2 (94,4 %) ja paino > 40 kg (95,3 %). Kaiken kaikkiaan potilaista 180 (84 %) oli loppuun asti mukana päähoitovaiheessa, jossa käytettiin tutkimuslääkettä (n = 99 [92,5 %] fingolimodiryhmässä, 81 [75 %] interferonibeeta-1a-ryhmässä). Tutkimustulokset esitetään taulukossa 4.

**Taulukko 4 Tutkimus D2311 (PARADIGMS): päätulokset**

	<b>Fingolimodi 0,25 mg tai 0,5 mg</b>	<b>Interferonibeeta-1a 30 mikrog</b>
<b>Kliiniset vastemuuttajat</b>	N = 107	N = 107 <sup>#</sup>
Vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä (ensisijainen vastemuuttaja)	0,122**	0,675
Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut pahenemisvaihetta 24 kk aikana	85,7**	38,8
<b>MRI-vastemuuttajat</b>		
Uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-leesioiden vuosittainen määrä	n = 106	n = 102
Korjattu keskiarvo	4,393**	9,269
Gadoliniumilla (Gd) tehostuvien T1-leesioiden määrä per kuvaus 24 kk kohdalla	n = 106	n = 101
Korjattu keskiarvo	0,436**	1,282
Aivoatrofian vuosittainen määrä lähtötilanteen ja 24 kk välisenä aikana	n = 96	n = 89
Pienimmän neliösumman keskiarvo	-0,48*	-0,80
#	Yksi potilas, joka oli satunnaistettu saamaan interferonibeeta-1a:ta injektiona lihakseen, ei pystynyt nielemään kaksoislumelääkettä ja lopetti osallistumisen tutkimukseen. Potilas suljettiin pois koko analyysipopulaatiosta ja turvallisuuspopulaatiosta.	
*	p < 0,05, ** p < 0,001, verrattuna interferonibeeta-1a:han.	
	Kaikki kliinisten vastemuuttajien analyysit koskivat koko analyysipopulaatiota.	

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Farmakokineettiset tiedot on kerätty terveistä vapaaehtoisista aikuisista, aikuisista munuaissirrepotilaista ja aikuisista multipeliskleroosipotilaista.

Farmakologisesti aktiivinen tehosta vastaava metaboliitti on fingolimodifosfaatti.

### Imeytyminen

Fingolimodi imeytyy hitaasti ( $t_{max}$  12–16 tuntia) ja laajasti ( $\geq 85\%$ ). Suun kautta otetun lääkkeen ilmeinen absoluuttinen hyötyosuus on 93 % (95 % luottamusväli: 79–111 %). Vakaan tilan pitoisuus veressä saavutetaan 1–2 kuukauden kuluessa kerran vuorokaudessa otettavan annoksen jälkeen ja vakaan tilan pitoisuudet ovat suunnilleen 10 kertaa suuremmat kuin aloitusannoksella.

Ruokailu ei muuta fingolimodin  $C_{\max}$ -arvoa tai altistusta (AUC). Fingolimodifosfaatin  $C_{\max}$ -arvo pieneni hieman 34 %:lla mutta AUC-arvo ei muuttunut. Siksi Gilenya voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään vatsaan (ks. kohta 4.2).

### Jakautuminen

Fingolimodi jakautuu laajasti punasoluihin ja fraktio verisoluissa on 86 %. Fingolimodifosfaatin kertymä verisoluissa on pienempi, < 17 %. Fingolimodi ja fingolimodifosfaatti sitoutuvat voimakkaasti proteiineihin (> 99 %).

Fingolimodi jakautuu laajasti kudoksiin ja sen jakautumistilavuus on noin  $1\,200 \pm 260$  litraa. Tutkimuksessa, jossa neljälle terveelle vapaaehtoiselle koehenkilölle annettiin laskimonsisäinen kerta-annos radioleimattua fingolimodin analogia, osoitettiin fingolimodin penetroituvan aivoihin. 13 miespuolisella MS-potilaalla suoritetussa tutkimuksessa, jossa potilaat saivat 0,5 mg fingolimodia/vrk, keskimääräinen fingolimodin (ja fingolimodifosfaatin) määrä yhdessä ejakulaatiossa purkautuneessa siemennestetilavuudessa oli vakaassa tilassa noin 10 000 kertaa pienempi kuin suun kautta otettu annos (0,5 mg).

### Biotransformaatio

Fingolimodi muuttuu ihmisellä palautuvan stereoselektiivisen fosforylaation kautta farmakologisesti aktiiviseksi fingolimodifosfaatin S-enantiomeeriksi. Fingolimodi eliminoituu oksidatiivisen biotransformaation kautta pääasiassa CYP4F2 -isoentsyymien ja mahdollisesti muiden isoentsyymien katalysoimana ja sen jälkeen rasvahappojen degradaation kaltaisesti inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Farmakologisesti inaktiivisten fingolimodin nonpolaaristen keramidianalogien muodostumista on myös havaittu. Tärkein fingolimodia metaboloiva entsyymi on osittain tunnistettu, ja se on joko CYP4F2 tai CYP3A4.

Suun kautta annetun [ $^{14}\text{C}$ ] fingolimodin kerta-annoksen jälkeen radioaktiivisesti leimattujen komponenttien kokonaismäärästä määritetyt tärkeimmät fingolimodikomponentit veressä olivat fingolimodi (23 %), fingolimodifosfaatti (10 %), ja inaktiiviset metaboliitit (M3 karboksyylihappometaboliitti [8 %], M29 keramidimetaboliitti [9 %] ja M30 keramidimetaboliitti [7 %]). Osuudet määritettiin AUC-arvosta 34 vuorokauden ajan annoksen antamisen jälkeen.

### Eliminaatio

Fingolimodipuhdistuma on  $6,3 \pm 2,3$  l/h ja sen keskimääräinen ilmeinen terminaalinen eliminaatiopuoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on 6–9 vuorokautta. Fingolimodin ja fingolimodifosfaatin pitoisuudet veressä pienenevät samansuuntaisesti loppuvaiheessa, mikä johtaa samanlaisiin puoliintumisaikoihin.

Suun kautta otetun annoksen jälkeen noin 81 % siitä erittyy hitaasti inaktiivisina metaboliitteina virtsaan. Fingolimodi ja fingolimodifosfaatti eivät erity sellaisenaan virtsaan, mutta ovat merkittävimmät komponentit ulosteessa, jossa kummankin määrä on alle 2,5 % annoksesta. 34 vuorokauden jälkeen annetusta annoksesta 89 % on eliminoitunut ulosteen mukana.

### Lineaarisuus

Toistuvien kerran vuorokaudessa annettujen 0,5 mg:n tai 1,25 mg:n annosten jälkeen fingolimodin ja fingolimodifosfaatin pitoisuudet suurenevät suhteessa annokseen.

### Erityispotilasryhmiin liittyvät ominaisuudet

#### Sukupuoli, etnisyys ja munuaisten vajaatoiminta

Fingolimodin ja fingolimodifosfaatin farmakokinetiikka ei eroa miesten ja naisten, erilaisista etnistä alkuperää olevien, tai lievistä vaikeaan munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden välillä.

### Maksan vajaatoiminta

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A, B ja C) sairastaneilla ei havaittu muutosta fingolimodin  $C_{\max}$ -arvossa, mutta fingolimodin AUC-arvo suureni 12 % lievää, 44 % kohtalaista ja 103 % vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastaneilla fingolimodifosfaatin  $C_{\max}$ -arvo pieneni 22 %:lla ja AUC-arvo ei olennaisesti muuttunut. Fingolimodifosfaatin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaneilla. Fingolimodin ilmeinen eliminaatiopuoliintumisaika ei muuttunut lievää maksan vajaatoimintaa sairastaneilla, mutta piteni noin 50 % potilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Fingolimodia ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 4.3). Fingolimodin käyttö pitää aloittaa varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

### lääkät

Kliiniset kokemukset ja farmakokineettiset tiedot yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidosta ovat rajalliset. Varovaisuutta on noudatettava, kun Gilenyaä käytetään 65-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille (ks. kohta 4.2).

### Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla (vähintään 10-vuotiailla) fingolimodifosfaattipitoisuudet suurenevat näennäisesti suhteessa annokseen tasolla 0,25–0,5 mg.

Vakaan tilan fingolimodifosfaattipitoisuus on pediatrisilla potilailla (vähintään 10-vuotiailla) noin 25 % pienempi päivittäisen 0,25 mg tai 0,5 mg fingolimodiannoksen jälkeen verrattuna pitoisuuteen aikuispotilailla kerran vuorokaudessa annettavan 0,5 mg fingolimodiannoksen jälkeen.

Alle 10-vuotiaista pediatrisista potilaista ei ole tietoja.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Fingolimodin prekliinistä turvallisuusprofiilia tutkittiin hiirillä, rotilla, koirilla ja apinoilla. Useilla lajeilla tärkeimmät kohde-elimet olivat imukudossjärjestelmä (lymfopenia ja imukudoksen atrofia), keuhkot (lisääntynyt paino, sileälihashypertrofia bronkoalveolaarisessa yhtymäkohdassa) ja sydän (negatiivinen kronotrooppinen vaikutus, verenpaineen nousu, perivaskulaariset muutokset ja sydänlihasrappeuma). Verisuonet (vaskulopatia) olivat kohde-eliminä vain rotilla, 0,15 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla kahden vuoden pituisessa tutkimuksessa, vastaten noin 4-kertaista marginaalia verrattuna ihmisellä todettuun altistukseen (AUC) 0,5 mg:n vuorokausiannoksella.

Rotilla tehdyssä kahden vuoden pituisessa biologisessa kokeessa ei havaittu näyttöä karsinogeenisuudesta, kun rotille annettiin fingolimodia suun kautta suurimpaan siedettyyn annokseen 2,5 mg/kg asti, mikä vastaa arviolta 50-kertaista marginaalia 0,5 mg:n annoksella ihmisellä todettuun systeemiseen altistukseen (AUC) verrattuna. Hiirillä tehdyssä kahden vuoden pituisessa tutkimuksessa havaittiin kuitenkin pahanlaatuisen lymfooman lisääntynyt ilmaantuvuus 0,25 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla, mikä vastaa arviolta 6-kertaista marginaalia 0,5 mg:n vuorokausiannoksella ihmisellä todettuun systeemiseen altistukseen (AUC) verrattuna.

Fingolimodi ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen eläinkokeissa.

Fingolimodilla ei ollut vaikutusta siittiöiden lukumäärään/liikkuvuuteen tai hedelmällisyyteen uros- ja naarasrotilla korkeimpaan testattuun annokseen (10 mg/kg) saakka, mikä vastaa arviolta 150-kertaista marginaalia 0,5 mg:n vuorokausiannoksella ihmisellä aikaansaatuun systeemiseen altistukseen (AUC) verrattuna.

Rotalla fingolimodi oli teratogeeninen 0,1 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla. Rottien lääkealtistuminen tällä annoksella oli samankaltainen kuin potilaiden terapeuttisella annoksella (0,5 mg). Yleisimpiä sikiön elinvaurioita olivat yhtenäiseksi jäänyt valtimorunko ja kammionväliseinän aukko. Teratogeenisia vaikutuksia jäniksille ei kyetty täysin määrittämään, mutta suurentunutta alkio-sikiökuolleisuutta todettiin 1,5 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla, ja elinkelpoisten sikiöiden määrän laskua samoin kuin sikiön kasvun viivästymistä todettiin 5 mg/kg annoksilla. Jänisten lääkealtistuminen näillä annoksilla oli samankaltainen kuin potilaiden.

Rotilla F1-sukupolven jälkeläisten eloonjääminen pieneni postpartaalivaiheen alussa annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet emotoksisuutta. Fingolimodihoito ei kuitenkaan vaikuttanut F1-sukupolven jälkeläisten painoon, kehitykseen, käyttäytymiseen ja hedelmällisyyteen.

Tutkituilla eläimillä fingolimodi erittyi imetyksen aikana maitoon 2–3-kertaisina pitoisuuksina verrattuna emon plasmapitoisuuksiin. Fingolimodi ja sen metaboliitit läpäisivät veri-istukkaesteen tiineillä jäniksillä.

### Tutkimukset nuorilla eläimillä

Kahden nuorilla rotilla toteutetun toksisuustutkimuksen tulosten perusteella todettiin lieviä vaikutuksia neurobehaviooraaliseen vasteeseen, sukukypsyyden saavuttamisen hidastumista ja heikentynyttä immuunivastetta toistuvaan stimulaatioon *Megathura crenulata* -kotilon hemosyaniinilla (KLH), joita ei pidetty haittana. Kokonaisuutena fingolimodihoitoon liittyvät vaikutukset nuorilla eläimillä olivat verrattavissa aikuisilla rotilla samanlaisilla annostasoilla havaittuihin vaikutuksiin. Poikkeuksia olivat luuntiheyden muutokset ja neurobehaviooraalinen heikentyminen (heikentynyt auditiivinen säpsähtämishaste [startle response]), jotka havaittiin 1,5 mg/kg ja sitä suurempien annosten yhteydessä nuorilla eläimillä, sekä keuhkojen sileälihashypertrofian puuttuminen nuorilla rotilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Gilenya 0,25 mg kova kapseli

##### Kapselin täyte

mannitoli  
hydroksiopropyyliselluloosa  
hydroksiopropylibeetadeksi  
magnesiumstearaatti

##### Kapselin kuori

liivate  
titaanidioksidi (E171)  
keltainen rautaoksidi (E172)

##### Painomuste

shellakka (E904)  
musta rautaoksidi (E172)  
propyleeniglykoli (E1520)  
ammoniakki, väkevä (E527)

#### Gilenya 0,5 mg kova kapseli

##### Kapselin täyte

mannitoli  
magnesiumstearaatti

### Kapselin kuori

liivate

titaanidioksidi (E171)

keltainen rautaoksidi (E172)

### Painomuste

sellakka (E904)

etanoli, vedetön

isopropanoli

butanoli

propyleeniglykoli (E1520)

puhdistettu vesi

ammoniakki, väkevä (E527)

kaliumhydroksidi

musta rautaoksidi (E172)

keltainen rautaoksidi (E172)

titaanidioksidi (E171)

dimetikoni

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

### Gilena 0,25 mg kova kapseli

2 vuotta

### Gilena 0,5 mg kova kapseli

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

### Gilena 0,25 mg kova kapseli

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus sisältää 7 tai 28 kovaa kapselia.

Yksittäispakattu perforoitu PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus, jossa 7 x 1 kovaa kapselia.

### Gilena 0,5 mg kova kapseli

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus sisältää 7, 28 tai 98 kovaa kapselia.

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus sisältää 7 tai 28 kovaa kapselia taskupakkauksena tai monipakkaus joka sisältää 84 kovaa kapselia (kolme 28 kapselin pakkausta) taskupakkauksena. Yksittäispakattu perforoitu PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus, jossa 7 x 1 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Gilenya 0,25 mg kova kapseli

EU/1/11/677/007-009

Gilenya 0,5 mg kova kapseli

EU/1/11/677/001-006

EU/1/11/677/010

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. maaliskuuta 2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. marraskuuta 2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksa

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1526  
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1000  
Slovenia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen GILENYA:n markkinoille tuontia kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusohjelman sisällöstä ja ulkoasusta, myös tiedottamistavasta, jakelusta, sekä mahdollisista muista ohjelman näkökulmista yhdessä kansallisen viranomaisen kanssa.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava kaikissa jäsenvaltioissa, joissa GILENYAa markkinoidaan, että kaikki GILENYA-valmistetta mahdollisesti määräävät lääkärit saavat päivitetyn Lääkärin tietopaketin, sisältäen:

1. Valmisteyhteenvedon (SmPC);
2. Lääkärin muistilistan toimenpiteistä aikuisille ja pediatrialle potilaille ennen GILENYA:n määräämistä, sisältäen tietoa fingolimodin raskaustilastusrekisteristä;
3. Potilaan/vanhemman/huoltajan oppaan, joka annetaan jokaiselle potilaalle, heidän vanhemmilleen (laillisille edustajille) ja huoltajille.
4. Potilaalle tarkoitettua raskautta koskevan muistutuskortin, joka toimitetaan kaikille potilaille, heidän vanhemmilleen (tai laillisille edustajille) ja huoltajille tarpeen mukaan.

### **Lääkärin muistilista**

Lääkärin muistilista sisältää seuraavat keskeiset osat:

- **Monitorointivaatimukset hoitoa aloitettaessa:**

Ennen ensimmäistä annosta

- lähtötilanteen EKG-rekisteröinti ennen ensimmäistä GILENYA-annosta;
- verenpaineen mittaaminen ennen ensimmäistä GILENYA-annosta;
- maksantoinninkokeet, transaminaasit ja bilirubiini mukaan lukien, ennen hoidon (6 kk sisällä) aloittamista;
- silmätutkimuksen järjestäminen ennen GILENYA-hoidon aloittamista potilaille, joilla on diabetes mellitus tai aiemmin todettu uveiitti.
- Negatiivinen raskaustestitulokset on vahvistettava ennen hoidon aloittamista.

Kuuden tunnin ajan ensimmäisestä annoksesta lähtien

- potilaan monitorointi 6 tunnin ajan ensimmäisen GILENYA-annoksen jälkeen bradykardiaan viittaavien merkkien ja oireiden varalta mittaamalla sydämensyke ja verenpaine kerran tunnissa. Jatkuva (reaaliaikaista) EKG-monitorointia suositellaan;
- EKG-rekisteröinti kuuden tunnin seurantajakson lopussa.

> 6-8 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen

- jos kuuden tunnin kohdalla sydämensyke on matalimmillaan ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen, sydämen syketaajuuden monitorointia on jatkettava vähintään kaksi (2) tuntia siihen asti, kunnes sydämensyke jälleen nopeutuu.
- Suositukset GILENYA-hoidon uudelleen aloittamiseen keskeytyksen jälkeen: Samanlaista hoidon aloituksen yhteydessä tehtävää ensimmäisen annoksen monitorointia suositellaan, jos hoito keskeytyy:
  - yhdeksi tai useammaksi päiväksi ensimmäisen kahden hoitoviikon aikana;
  - useammaksi kuin seitsemäksi päiväksi kolmannen ja neljännen hoitoviikon aikana;
  - yli kahdeksi viikoksi ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen.
- Suositukset yön yli monitorointiin ensimmäisen annoksen jälkeen (tai jos ensimmäisen annoksen monitorointi koskee uudelleen aloitusta):
- Sydämen syketaajuuden monitorointia on jatkettava sairaalaolosuhteissa vähintään yön yli kunnes tilanne on korjaantunut potilailla, jotka tarvitsevat lääkehoitoa ensimmäiseen annokseen liittyvän monitoroinnin aikana/uudelleen aloituksen yhteydessä. Ensimmäisen annoksen monitorointi on toistettava toisen GILENYA-annoksen jälkeen;

- Sydämen syketaajuuden monitorointia on jatkettava sairaalaolosuhteissa vähintään yön yli, kunnes tilanne on korjaantunut potilailla:
  - joilla on minä tahansa ajankohtana ilmennyt kolmannen asteen eteis-kammiokatkos;
  - joilla kuuden tunnin kohdalla on:
    - a) sydämensyke < 45 lyöntiä minuutissa, < 55 lyöntiä minuutissa vähintään 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla tai < 60 lyöntiä minuutissa 10– <12-vuotiailla pediatriisilla potilailla;
    - b) uusi toisen tai korkeamman asteen eteis-kammiokatkos;
    - c) QTc-aika  $\geq$  500 millisekuntia.
  
- GILENYA on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:
  - tiedossa oleva immuunivajausoireyhtymä
  - potilaat, joilla on lisääntynyt opportunististen infektioiden riski, mukaan lukien immuunivajepotilaat (mukaan lukien potilaat, jotka parhaillaan saavat immunosuppressiivista hoitoa tai joiden immuunivaje johtuu aiemmista hoidoista)
  - vaikeat aktiiviset infektiot, aktiiviset krooniset infektiot (hepatiitti, tuberkuloosi)
  - tiedossa olevat aktiiviset maligniteetit
  - vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C)
  - edeltävien 6 kuukauden aikana esiintynyt sydäninfarkti, epästabiili angina pectoris, aivohalvaus/ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus), kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta (joka on edellyttänyt sairaalahoitoa) tai NYHA-luokituksen (New York Heart Association) luokan III/IV sydämen vajaatoiminta
  - vaikeat sydämen rytmihäiriöt, jotka edellyttävät hoitoa luokan Ia tai luokan III rytmihäiriölääkkeillä
  - Mobitz II -tyyppinen asteen II eteis-kammiokatkos (AV-katkos) tai asteen III eteis-kammiokatkos tai sairas sinus -oireyhtymä, ellei käytössä ole tahdistinta
  - QTc-aika lähtötilanteessa  $\geq$  500 millisekuntia
  - raskaana olevat naiset ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä
  - yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle.
  
- GILENYA ei suositella potilaille, joilla on:
  - sinoatriaalinen katkos;
  - QTc pidentyminen > 470 millisekuntia (aikuisilla naisilla), QTc > 460 millisekuntia (tyttöillä) tai QTc > 450 millisekuntia (aikuisilla miehillä ja pojilla);
  - aiempi sydämenpysähdys;
  - vaikea uniapnea;
  - aiempi oireinen bradykardia;
  - aiempia toistuvia synkopeekohtauksia;
  - kontrolloimaton hypertensio.

Jos GILENYA-hoidon aloittamista harkitaan näille potilaille, odotettavissa olevien hyötyjen on oltava suuremmat kuin mahdolliset riskit. Kardiologia on konsultoitava asianmukaisesta hoidon aloittamiseen liittyvästä monitoroinnista. Vähintään yön yli kestävää pidennettyä monitorointia suositellaan.

- GILENYAa ei suositella potilaille, jotka samanaikaisesti käyttävät sydämensykettä hidastavia lääkkeitä. Jos GILENYA-hoidon aloittamista harkitaan näille potilaille, odotettavissa olevien hyötyjen on oltava suuremmat kuin mahdolliset riskit. Kardiologia on konsultoitava potilaiden siirtämisestä lääkkeelle, joka ei hidasta sydämensykettä, tai jos se ei ole mahdollista, asianmukaisesta hoidon aloittamiseen liittyvästä monitoroinnista. Vähintään yön yli kestävää pidennettyä monitorointia suositellaan.

- GILENYA vähentää perifeeristen lymfosyyttien määrää. Ennen GILENYA-hoidon aloittamista (korkeintaan 6 kuukautta aiemmin tai aiemman hoidon lopettamisen jälkeen) on tarkistettava kaikkien potilaiden perifeeristen lymfosyyttien määrä (TVK), ja seurattava hoidon aikana. Hoito on keskeytettävä, jos lymfosyyttilukumäärä on toistetuksi  $< 0,2 \times 10^9/l$ . Kun Gilenya-hoito aloitetaan annostelevaan uudelleen, on käytettävä hyväksytyä annostusta 0,5 mg kerran vuorokaudessa (tai 0,25 mg kerran vuorokaudessa pediatriisilla potilailla [ikä vähintään 10 v ja paino  $\leq 40$  kg]). Muita annostuksia ei ole hyväksytty.
- GILENYAlla on immunosuppressiivinen vaikutus, joka altistaa potilaat infektioille, myös potentiaalisesti kuolemaan johtaville opportunisti-infektioille, ja suurentaa lymfoomien (myös mycosis fungoides) ja muiden maligniteettien (etenkin ihosyöpien) riskiä. Valppautta suositellaan sekä ihosyövän että mycosis fungoidesin suhteen. Lääkärin on seurattava potilaan tilannetta huolellisesti etenkin, jos potilaalla on muita samanaikaisia tiloja tai tiedossa olevia altistavia tekijöitä, esim. aiempi immunosuppressanttihoito. Jos tätä riskiä epäillään, lääkäriin on arvioitava tapauskohtaisesti hoidon lopettamista.
  - Hoidon aloittamista tulee siirtää potilailla, joilla on akuutti vakava infektio, kunnes infektio on parantunut. Hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. Antineoplastisia, immunomoduloivia tai immunosuppressiivisia hoitoja ei saa antaa samanaikaisesti, sillä siihen liittyy immuunijärjestelmään kohdistuvien additiivisten vaikutusten riski. Samasta syystä samanaikaisen pitkäkestoisen kortikosteroidihoidon käytöstä on päätettävä vasta tarkan harkinnan jälkeen.
  - Valppautta suositellaan tyvisolusyövän ja muiden ihokasvainten, myös melanooman, okasolusyövän, Kaposin sarkooman ja merkelinsolukarsinooman suhteen. Iho on tutkittava ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen 6–12 kuukauden välein kliinisen harkinnan perusteella. Jos epäilyttäviä muutoksia havaitaan, potilas tulee lähettää dermatologille. Potilaita on varoitettava altistumasta auringonvalolle ilman aurinkosuojausta. Näille potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti UV-B-valohoitoa eikä PUVA-hoitoa.
- GILENYA-hoitoa aloittaville potilaille on olemassa erityiset rokotusohjeet.
  - Potilaan varicella zoster -viruksen (VZV) vasta-aineet on tutkittava, ellei potilas ole sairastanut terveydenhuollon ammattilaisen vahvistamaa vesirokkoa eikä saanut dokumentoidusti vesirokkorokotusohjelman kaikkia rokotuksia. Jos tulos on negatiivinen, on suositeltavaa, että potilaalle annetaan kaikki vesirokkorokotusohjelman rokotteet, ja Gilenya-hoidon aloittamista on siirrettävä yhdellä kuukaudella, jotta rokote ehtii tehoita täysin.

- Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan välittömästi hoitavalle lääkärille sekä hoidon aikana että kahden kuukauden sisällä GILENYA-hoidon päättymisen jälkeen ilmenevistä infektiosta viittaavista merkeistä ja oireista.
  - Jos potilaalla on enkefaliittiin, meningiittiin tai meningoenkefaliittiin viittaavia oireita tai merkkejä, potilaalle on tehtävä pikaisesti diagnostinen arviointi. Jos enkefaliitti, meningiitti tai meningoenkefaliitti todetaan, aloitetaan asianmukainen hoito.
  - Vakavia, henkeä uhkaavia, ja joskus kuolemaan johtaneita herpes simplex- ja varicella zoster- viruksista johtuvia enkefaliitti-, meningiitti-, tai meningoenkefaliittitapauksia on esiintynyt GILENYA-hoidon aikana.
  - Kryptokokkimeningiittitapauksia (jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan) on raportoitu noin 2–3 vuoden hoidon kuluttua, mutta tarkka yhteys hoidon keston on tuntematon.
  - PML-tapauksia on ilmaantunut noin 2–3 vuoden monoterapiahoidon jälkeen, mutta tarkka yhteys hoidon keston on tuntematon. Lääkärin tulee kiinnittää huomiota mahdollisiin PML:ään viittaaviin kliinisiin oireisiin tai magneettikuvauslöydöksiin. Jos PML:ää epäillään, GILENYA-hoito on keskeytettävä, kunnes PML on suljettu pois.
  - Papilloomavirusinfektioita (HPV), mukaan lukien papilloomat, dysplasia, syylät ja HPV-infektioon liittyvä syöpä, on raportoitu fingolimodihoidon aikana markkinoilletulon jälkeen. Syöpäseulonta, papakoe mukaan lukien, on suositeltavaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.
- Täydellistä oftalmologista tarkastusta tulee harkita:
  - 3–4 kuukautta GILENYA-hoidon aloittamisen jälkeen, jotta lääkkeen aiheuttamasta makulaturvotuksesta johtuva näköhäiriö havaitaan aikaisessa vaiheessa.
  - GILENYA-hoidon aikana potilaille, joilla on diabetes tai aiemmin todettu uveiitti.
- GILENYA on teratogeeninen. Se on vasta-aiheinen hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, (myös teini-ikäisillä), jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, ja raskaana olevilla naisilla.
  - Negatiivinen raskaustesti on vahvistettava ennen hoidon aloittamista, ja testi on toistettava sopivin väliajoin.
  - Hedelmällisessä iässä oleville naisille, myös teini-ikäisille, heidän vanhemmilleen (tai laillisille edustajilleen), ja huoltajille, tulee tarjota ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti tämän jälkeen neuvontaa GILENYAn sikiöön kohdistuvasta vakavasta riskistä, ja apuna on käytettävä raskautta koskevaa potilaan muistutuskorttia.
  - Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja kaksi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.
  - Hoidon aikana ei saa tulla raskaaksi. Jos raskaus alkaa GILENYA-hoidon aikana, hoito on lopetettava. Jos GILENYA-hoito lopetetaan raskauden tai raskauden suunnittelun vuoksi, tautiaktiivisuuden palaamisen mahdollisuus on otettava huomioon. Potilaalle on järjestettävä GILENYA-hoitoon liittyvien sikiöhaittojen riskiä koskevaa neuvontaa ja tehtävä ultraäänitutkimuksia.
  - GILENYA-hoito on lopetettava 2 kuukautta ennen raskaaksi tulon suunnittelua.
  - Lääkäreitä kehoitetaan ilmoittamaan raskaana olevat potilaat GILENYA-raskausrekisteriin. Raskaana olevat potilaat voivat myös rekisteröityä itse.

- Joitakin maksansiirtoa vaatineita maksan akuutteja vajaatoimintatapauksia ja kliinisesti merkittäviä maksavauriotapauksia on raportoitu. Maksan toimintaa tulee siksi seurata huolellisesti.
  - Ennen hoidon aloittamista pitää tuoreiden (korkeintaan 6 kuukautta aiemmin mitattujen) transaminaasi- ja bilirubiiniarvojen olla saatavilla.
  - Hoidon aikana, mikäli kliinisiä oireita ei esiinny, pitää maksan transaminaasiarvot ja seerumin bilirubiini tarkistaa 1, 3, 6, 9 ja 12 kuukauden hoidon jälkeen ja siitä eteenpäin säännöllisesti vielä 2 kk Gilenya-hoidon lopettamisen jälkeen.
  - Hoidon aikana, mikäli kliinisiä oireita ei esiinny, ja maksan transaminaasiarvot ovat yli kolminkertaiset mutta alle viisinkertaiset viitearvon ylärajaan nähden, ilman seerumin bilirubiiniarvon nousua, seerumin bilirubiini ja alkalisen fosfataasin arvo (AFOS) tulee tarkistaa useammin, jotta voidaan seurata nousevatko arvot edelleen ja selvittää onko maksan vajaatoiminnalle muita mahdollisia syitä. Jos maksan transaminaasiarvot ovat vähintään viisinkertaisia viitearvon ylärajaan nähden, tai vähintään kolminkertaisia viitearvon ylärajaan nähden minkäänlaisen samanaikaisen bilirubiiniarvon nousun kanssa, Gilenya tulee lopettaa. Maksan toiminnan seuranta tulee jatkaa. Mikäli arvot seerumissa normalisoituvat (tai jos vaihtoehtoinen syy maksan vajaatoimintaan löydetään), Gilenya-hoito voidaan aloittaa uudelleen huolelliseen hyöty-riski arviointiin perustuen.
- Hyväksytty annostus 0,5 mg kerran vuorokaudessa (tai 0,25 mg kerran vuorokaudessa pediatriisilla potilailla [ikä vähintään 10 v ja paino ≤ 40 kg]). Muita annostuksia ei ole hyväksytty.
- Markkinoilletulon jälkeen on harvoissa tapauksissa havaittu sairauden vaikea-asteista pahenemista potilailla, joiden GILENYA-hoito on lopetettu. Mahdollinen poikkeuksellisen vaikea-asteinen taudin uudelleenaktivoituminen on otettava huomioon.
- Kouristuskohtauksia, status epilepticus mukaan lukien, on raportoitu. Lääkärin on oltava tarkkaavainen kouristuskohtausten suhteen, etenkin, jos potilaalla on jokin taustalla oleva sairaus tai potilaan anamneesissa tai sukuanamneesissa on epilepsiaa.
- Lääkärin tulee uudelleenarvioida vuosittain jokaisen potilaan kohdalla, erityisesti pediatristen potilaiden kohdalla, GILENYA-hoidon hyöty riskeihin nähden.
- Lääkärin tulee antaa potilaille/vanhemmille/huoltajille potilaan/vanhemman/huoltajan opas ja raskautta koskeva potilaan muistutuskortti.

Pediatristen potilaiden turvallisuusprofiili on samankaltainen kuin aikuisten, ja näin ollen aikuisia koskevat varoitukset ja varotoimet koskevat myös pediatriisia potilaita.

Erityisesti pediatristen potilaiden kohdalla lääkärin tulee myös:

- arvioida Tannerin asteikon vaihe ja mitata pituus ja paino osana tavanomaista hoitokäytäntöä;
- tehdä kardiiovaskulaariseuranta;
- noudattaa varotoimenpiteitä ensimmäisen annoksen yhteydessä/siirryttäessä 0,25 mg vuorokausiannoksesta 0,5 mg vuorokausiannokseen mahdollisen bradyarytmian takia;
- tarkkailla potilasta mahdollisten ahdistuneisuus- ja masennusoireiden ja merkkien takia;
- korostaa hoitomyöntyvyyttä ja virheellisen käytön merkitystä potilaille, erityisesti hoidon keskeyttämistä ja toistuvan kardiiovaskulaariseurannan tarvetta;
- korostaa GILENYAn immunosuppressiivisia vaikutuksia
- harkita rokotussarjat kokonaisuudessaan ennen GILENYA-hoidon aloittamista;
- antaa ohjeistusta kouristuskohtausten seurannasta.

## Potilaan/vanhemman/hooltajan opas

Potilaan/vanhemman/hooltajan oppaan tulee sisältää seuraavat keskeiset osat:

- Mitä GILENYA on ja miten se vaikuttaa
- Mikä multippeliskleroosi on
- Potilaiden on luettava pakkausseloste huolellisesti ennen hoidon aloittamista ja säilytettävä se siltä varalta, että heidän on perehdyttävä siihen hoidon aikana uudelleen.
- Haittavaikutuksista on tärkeää ilmoittaa;
- Potilaista tulee olla lähtötilanteen EKG ja verenpaine mitattu ennen ensimmäisen GILENYA-annoksen saantia.
- Sydämensyke tulee monitoroida 6 tunnin ajan ensimmäisen GILENYA-annoksen jälkeen, mittaamalla pulssi ja verenpaine kerran tunnissa. Potilaita voidaan seurata ensimmäisen kuuden tunnin ajan jatkuvaa reaaliaikaista EKG-monitorointia käyttäen. EKG on otettava kuuden tunnin jälkeen ja joissakin tapauksissa monitorointi voi pidentyä yön yli kestäväksi;
- Lääkäriin tulee ottaa yhteyttä, jos hoito on keskeytynyt, sillä ensimmäiseen annokseen liittyvä monitorointi saatetaan joutua toistamaan riippuen keskeytymisen kestosta ja siitä, milloin GILENYA-hoito on aloitettu.
- Potilaan tulee välittömästi ilmoittaa ensimmäisen GILENYA-annoksen jälkeen hidastuneeseen sydämensykkeeseen viittaavista oireista (kuten heitehuimaus, huimaus, pahoinvointi tai sydämen tykytys).
- GILENYAa ei suositella potilaille, joilla on sydänsairaus tai potilaille, jotka samanaikaisesti käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään hidastavan sydämensykettä, ja heidän tulee kertoa kaikille tapaamilleen lääkäreille käyttävänsä GILENYAa.
- Hoitavalle lääkärille tulee välittömästi ilmoittaa hoidon aikana ja kaksi kuukautta GILENYA-hoidon päättymisen jälkeen ilmenneistä infektiioon viittaavista oireista, mukaan lukien seuraavista:
  - Pääsärky, johon liittyy niskajäykkyyttä, valoherkkyys, kuume, flunssan-kaltaiset oireet, pahoinvointi, ihottuma, vyöruusuu ja/tai sekavuus tai kohtaukset (nämä voivat olla oireita aivokalvotulehduksesta ja/tai aivotulehduksesta, joka voi johtua sieni-infektiosta tai virusinfektiosta).
  - Oireet, kuten heikkouden tunne, näköön liittyvät muutokset, tai uudet/vaikeutuvat MS-taudin oireet (voivat olla oireita progressiivisesta multifokaalisesta leukoenkefalopatiasta [PML]).
- Hoitava lääkäri arvioi syöpäseulonnan tarpeen (papakoe mukaan lukien) ja HPV-rokotuksen tarpeen tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti;
- Hoitavalle lääkärille tulee ilmoittaa heti kaikista hoidon aikana ja kaksi kuukautta GILENYA-hoidon päättymisen jälkeen ilmenevistä näköhäiriöistä.
- GILENYA on teratogeeninen. Hedelmällisessä iässä olevien naisten, myös teini-ikäisten, tulee:
  - saada lääkäriltä tietoa ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti tämän jälkeen siitä, että GILENYA-hoito aiheuttaa sikiölle vakavia riskejä ja että sen käyttö on vasta-aiheista raskaana olevilla naisilla sekä naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä; apuna on käytettävä raskautta koskevaa potilaan muistutuskorttia;
  - antaa negatiivinen raskaustestitulokset ennen GILENYA-hoidon aloittamista;
  - käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää GILENYA-hoidon aikana ja vähintään kaksi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen;
  - kertoa välittömästi hoitavalle lääkärille (suunnitellusta tai suunnittelemattomasta) raskaudesta hoidon aikana ja vähintään kahden kuukauden aikana GILENYA-hoidon päättymisen jälkeen.
- Maksan toimintakoe tulee tehdä ennen hoidon aloittamista, sekä 1, 3, 6, 9 ja 12 kuukauden kohdalla GILENYA-hoidon aloituksesta, ja siitä eteenpäin säännöllisesti, vielä 2 kk Gilenyan lopettamisen jälkeen. Potilaiden pitää kertoa lääkärille, jos huomaavat ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta, poikkeavan tummaa virtsaa, kipua vatsa-alueen oikealla puolella, väsymystä, heikompaa ruokahalua kuin normaalisti tai selittämätöntä pahoinvointia ja oksentelua, koska nämä voivat olla merkkejä maksavauriosta.

- Multippeliskleroosia sairastavilla potilailla on raportoitu ihosyöpiä GILENYA-hoidon yhteydessä. Potilaan tulee keskustella heti lääkärin kanssa, jos huomaa ihokyhmyjä (esim. kiiltäviä helmimäisiä kyhmyjä), läiskiä tai avohaavoja, jotka eivät parannu viikkojen kuluessa. Ihosyövän oireena voi olla ihokudoksen poikkeava kasvu tai ihomuutokset (esim. poikkeavat luomet), joiden väri, muoto tai koko muuttuu ajan mittaan.
- Kouristuskohtaukset ovat mahdollisia. Kerro lääkärille, jos sinulla tai sukulaisellasi on aiemmin ollut epilepsiaa.
- Gilenya-hoidon lopettaminen voi johtaa taudin uudelleenaktivoitumiseen. Gilenya-hoidon lopettamisen jälkeen lääkäri päättää mahdollisen seurannan tarpeesta ja toteutuksesta.

### **Erityisesti pediatriset potilaat:**

Seuraavat asiat tulee huomioida:

- Lääkärin tulee arvioida Tannerin asteikon vaihe ja mitata pituus ja paino osana tavanomaista hoitokäytäntöä;
- Varotoimenpiteitä tulee noudattaa ensimmäisen annoksen yhteydessä ja kun potilaat siirtyvät 0,25 mg vuorokausiannoksesta 0,5 mg vuorokausiannokseen;
- Masennus ja ahdistuneisuus ovat tunnetusti yleisempiä multippeliskleroosia sairastavilla potilailla, ja niitä on raportoitu myös GILENYAa käyttävillä pediatrisilla potilailla;
- Kardiovaskulaariseurantaopastus;
- Potilaiden tulee tiedostaa hoitomyöntyvyys ja lääkkeen väärinkäytön välttäminen, erityisesti hoidon keskeytyminen ja toistuva kardiovaskulaariseuranta;
- Infektion oireet ja löydökset;
- Kouristuskohtausten seurantaopastus.

### **Raskautta koskeva potilaan muistutuskortti**

Raskautta koskevassa potilaan muistutuskortissa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- GILENYA on vasta-aiheinen raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä.
- Lääkärin on annettava potilaalle neuvontaa ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti tämän jälkeen GILENYA-hoidon teratogeenisuusriskistä ja tarvittavista toimenpiteistä riskin minimoimiseksi.
- Potilaiden on käytettävä tehokasta ehkäisyä GILENYA-hoidon aikana.
- Ennen hoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti, ja lääkärin on varmistettava negatiivinen tulos. Testi on toistettava sopivin väliajoin.
- Lääkärin on kerrottava potilaille siitä, että tehokas ehkäisy on tarpeen hoidon aikana ja vielä 2 kk ajan lopettamisen jälkeen.
- Jos potilas tulee raskaaksi, lääkärin on annettava neuvontaa ja arvioitava raskauden lopputulos.
- Hoidon aikana ei saa tulla raskaaksi. Jos raskaus alkaa GILENYA-hoidon aikana tai potilas haluaa tulla raskaaksi, hoito on lopetettava.
- Jos multippeliskleroosi pahenee GILENYA-hoidon lopettamisen jälkeen, potilaan on heti ilmoitettava asiasta lääkärille.
- Raskauden aikana GILENYA-valmisteelle altistuneita naisia kehoitetaan liittymään raskausrekisteriin, jonka tarkoituksena on seurata raskauksien lopputuloksia.

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GILENYA 0,25 mg kova kapseli  
fingolimodi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 0,25 mg fingolimodia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 kovaa kapselia  
28 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta  
Jokainen kapseli on nieltävä kokonaisena

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/677/008	28 kapselia
EU/1/11/677/009	7 kapselia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

GILENYA 0,25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**YKSIKKÖPAKKAUKSEN LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GILENYA 0,25 mg kova kapseli  
fingolimodi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Maanantai  
Tiistai  
Keskiviikko  
Torstai  
Perjantai  
Lauantai  
Sunnuntai

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KERTA-ANNOSYKSIKKÖPAKKAUKSEN KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GILENYA 0,25 mg kova kapseli  
fingolimodi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 0,25 mg fingolimodia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 x 1 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta  
Jokainen kapseli on nieltävä kokonaisena

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/677/007      7 x 1 kovaa kapselia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

GILENYA 0,25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**KERTA-ANNOSLÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GILENYA 0,25 mg kova kapseli  
fingolimodi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**YKSIKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GILENYA 0,5 mg kova kapseli  
fingolimodi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää fingolimodihydrokloridia vastaten 0,5 mg fingolimodia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 kovia kapselia  
28 kovia kapselia  
98 kovia kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta  
Jokainen kapseli on nieltävä kokonaisena

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/677/005	28 kapselia
EU/1/11/677/006	98 kapselia
EU/1/11/677/010	7 kapselia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

GILENYA 0,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**YKSIKKÖPAKKAUKSEN LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GILENYA 0,5 mg kova kapseli  
fingolimodi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

maanantai  
tiistai  
keskiviikko  
torstai  
perjantai  
lauantai  
sunnuntai

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**YKSIKÖPAKKAUKSEN KOTELO - TASKUPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GILENYA 0,5 mg kova kapseli  
fingolimodi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää fingolimodihydrokloridia vastaten 0,5 mg fingolimodia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 kovaa kapselia  
28 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta  
Jokainen kapseli on nieltävä kokonaisena

Avaa näin: Paina kielekettä 1 lujasti ja vedä kielekkeestä 2.

Viikko  
maanantai  
tiistai  
keskiviikko  
torstai  
perjantai  
lauantai  
sunnuntai

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/677/002

7 kapselia

EU/1/11/677/003

28 kapselia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

GILENYA 0,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSEN KOTELO, JOKA SISÄLTÄÄ TASKUPAKKAUKSET  
(PAKKAUKSESSA BLUE BOX -TIEDOT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GILENYA 0,5 mg kova kapseli  
fingolimodi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää fingolimodihydrokloridia vastaten 0,5 mg fingolimodia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Monipakkaus: 84 kovaa kapselia (kolme 28 kapselin pakkausta).

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta  
Jokainen kapseli on nieltävä kokonaisena

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/677/004

84 kapselia (kolme 28 kapselin pakkausta)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

GILENYA 0,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSEN SISÄKOTELO - TASKUPAKKAUS (EI BLUE BOX -TIETOJA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GILENYA 0,5 mg kova kapseli  
fingolimodi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää fingolimodihydrokloridia vastaten 0,5 mg fingolimodia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kovaa kapselia. Osa monipakkausta. Ei saa myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta  
Jokainen kapseli on nieltävä kokonaisena

Avaa näin: Paina kielekettä 1 lujasti ja vedä kielekkeestä 2.

Viikko  
maanantai  
tiistai  
keskiviikko  
torstai  
perjantai  
lauantai  
sunnuntai

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/677/004                      84 kapselia (kolme 28 kapselin pakkausta)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

GILENYA 0,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS TASKUPAKKAUSTA VARTEN**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GILENYA 0,5 mg  
fingolimodi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KERTA-ANNOSYKSIKKÖPAKKAUKSEN KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GILENYA 0,5 mg kova kapseli  
fingolimodi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää fingolimodihydrokloridia vastaten 0,5 mg fingolimodia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 x 1 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta  
Jokainen kapseli on nieltävä kokonaisena

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/677/001      7 x 1 kovaa kapselia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

GILENYA 0,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**KERTA-ANNOSLÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GILENYA 0,5 mg kova kapseli  
fingolimodi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**Gilenya 0,25 mg kova kapseli**

**Gilenya 0,5 mg kova kapseli**

fingolimodi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Gilenya on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Gilenya-valmistetta
3. Miten Gilenya-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Gilenya-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Gilenya on ja mihin sitä käytetään**

**Mitä Gilenya on**

Gilenya sisältää vaikuttavana aineena fingolimodia.

**Mihin Gilenya-valmistetta käytetään**

Gilenya on tarkoitettu aikuisille ja lapsille ja nuorille (vähintään 10-vuotiaille) aaltomaisen (relapsoivan-remittoivan) multipeliskleroosin (MS-taudin) hoitoon, erityisesti:

- Potilaille, joilla toinen MS-hoito ei ole antanut haluttua vastetta.
- tai
- Potilaille, joilla on nopeasti etenevä vaikea MS.

Gilenya ei paranna MS-tautia, mutta se auttaa vähentämään pahenemisvaiheita ja hidastaa MS-taudin aiheuttamien fyysisten toimintahäiriöiden kehittymistä.

**Mikä on multipeliskleroosi**

MS on krooninen sairaus, joka vaikuttaa keskushermostoon eli aivoihin ja selkäyttimeen. MS-taudissa tulehdus tuhoaa keskushermoston hermosyitä suojaavan vaipan (myeliinituppi) ja estää hermoja toimimasta normaalisti. Tätä ilmiötä kutsutaan myeliinikadoksi.

Toistuvat hermoston oirejaksot (pahenemisvaiheet, relapsit), jotka ovat merkki keskushermoston tulehduksista, ovat tyypillisiä relapsoivalle-remittoivalle MS-taudille. Oireet vaihtelevat, mutta tyypillisiä oireita ovat kävelyvaikeudet, puutuminen, näköhäiriöt tai tasapainohäiriöt.

Pahenemisvaiheen oireet saattavat hävitä kokonaan, kun pahenemisvaihe päättyy, mutta jotkut oireet saattavat jäädä pysyviksi.

**Miten Gilenya vaikuttaa**

Gilenya auttaa elimistöä suojautumaan immuunijärjestelmän hyökkäyksiltä keskushermostossa vähentämällä tiettyjen valkosolujen (lymfosyyttien) kykyä liikkua vapaasti elimistössä ja estämällä niitä pääsemästä aivoihin ja selkäyttimeen. Tämä rajoittaa MS-taudista aiheutuvia hermovaurioita. Gilenya myös hillitsee joitakin elimistön immuunireaktioita.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Gilenya-valmistetta

### Älä ota Gilenyyä

- jos sinulla on **alentunut immuunivaste** (immuunivajausoireyhtymästä, sairaudesta tai immuunivastetta vähentävästä lääkityksestä johtuen)
- jos sinulla on **vakava aktiivinen infektio tai aktiivinen krooninen infektio**, kuten hepatiitti tai tuberkuloosi
- jos sinulla on **aktiivinen syöpä**
- jos sinulla on **vakava maksasairaus**
- **jos sinulla on ollut edeltävien 6 kuukauden aikana sydänkohtaus, rasisrintakipua, aivohalvaus tai aivohalvauksen ensioireita tai tietyn tyyppinen sydämen vajaatoiminta**
- jos sinulla on tietyn tyyppistä **epäsäännöllistä tai poikkeavaa sydämen sykettä** (arytmia), tai EKG-tutkimuksessa todettavaa QT-ajan pitenemistä ennen Gilenya-hoidon aloittamista
- **jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt rytmihäiriölääkettä** kuten kinidiiniä, disopyramidia, amiodaronia tai sotalolia
- jos olet **raskaana tai olet nainen, joka voi tulla raskaaksi mutta et käytä tehokasta ehkäisyä**
- **jos olet allerginen** fingolimodille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos jokin näistä koskee sinua tai olet epävarma, **keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin otat Gilenya-valmistetta.**

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Gilenya-valmistetta:

- **jos sinulla on vaikeita hengitysvaikeuksia nukkuessasi (vaikea uniapnea)**
- **jos sinulla on kerrottu olevan poikkeava sydänfilmi**
- **jos sinulla on sydämen hidasleyöntisyyden oireita (esim. huimausta, pahoinvointia tai sydämentykytystä)**
- **jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt sydämensykettä hidastavia lääkkeitä** (kuten beetasalpaajia, verapamiilia, diltiatseemia tai ivabradiinia, digoksiinia, antikoliiniesteraasien tyyppisiä lääkkeitä tai pilokarpiinia)
- **jos sinulla on aiemmin ilmennyt äkillistä tajunnan menetystä tai pyörtöilyä (synkopeekohtauksia)**
- **jos suunnittelet rokotuksen ottamista**
- **jos sinulla ei koskaan ole ollut vesirokkoa**
- **jos sinulla on tai on ollut näköhäiriöitä** tai muita turvotuksen oireita tarkan näön alueella (makulassa) silmän takaosassa (tila, jota kutsutaan makulaariseksi turvotukseksi, ks. jäljempänä), silmän tulehdus tai infektio (uveiitti), **tai sinulla on diabetes** (joka voi aiheuttaa silmävaivoja)
- **jos sinulla on maksavaivoja**
- jos sinulla on **kohonnut verenpaine, jota ei saada hoitotasapainoon lääkityksellä**
- jos sinulla on **vakava keuhkosairaus** tai tupakkayskä.

Jos jokin näistä koskee sinua tai olet epävarma, **keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin otat Gilenya-valmistetta.**

### Hidas sydämensyke (bradykardia) ja epäsäännöllinen sydämensyke

Gilenya aiheuttaa sydämensykkeen hidastumista hoidon alussa tai ensimmäisen 0,5 mg annoksen jälkeen siirryttäessä 0,25 mg vuorokausiannoksesta 0,5 mg vuorokausiannokseen. Sen vuoksi saatat tuntea huimausta tai väsymystä, saatat tiedostaa sydämensykkeesi tai verenpaineesi voi alentua. **Kerro lääkärillesi, jos nämä vaikutukset ovat voimakkaita, koska saatat tarvita välitöntä hoitoa.**

Gilenya voi aiheuttaa myös epäsäännöllistä sydämensykettä erityisesti ensimmäisen annoksen jälkeen. Epäsäännöllinen sydämensyke palautuu yleensä normaaliksi alle vuorokaudessa. Hidas sydämensyke palautuu normaaliksi yleensä kuukauden kuluessa. Kliinisesti merkittäviä sydämensykkeen muutoksia ei ole yleensä odotettavissa tämän ajanjakson aikana.

Ensimmäisen Gilenya-annoksen jälkeen tai ensimmäisen 0,5 mg annoksen jälkeen 0,25 mg vuorokausiannoksesta siirtymisen yhteydessä lääkärisi pyytää sinua jäämään vastaanotolle vähintään 6 tunnin ajaksi seurantaan, jonka aikana sydämensyke ja verenpaine mitataan kerran tunnissa ja jotta tarvittaviin hoito- ja tutkimustoimenpiteisiin voidaan ryhtyä, jos hoidon alussa esiintyviä sivuvaikutuksia ilmenee. Sinulta otetaan sydänfilmi ennen ensimmäistä Gilenya-annosta ja 6 tunnin seurannan jälkeen. Lääkäri voi monitoroida sydänfilmiä reaaliaikaisesti tänä aikana. Jos 6 tunnin jälkeen sydämensykkeesi on erittäin hidas tai hidastumassa tai sydänfilmissä näkyy poikkeavuuksia, seurantaa saatetaan pidentää (vähintään kahdella tunnilla ja mahdollisesti yön yli) siihen asti, kunnes tilasi on korjaantunut. Sama saattaa myös päteä, jos aloitat Gilenyan uudestaan hoidon keskeytyksen jälkeen riippuen sekä tauon pituudesta että siitä, kuinka kauan olit käyttänyt Gilenya ennen hoidon keskeytymistä.

Jos sinulla on, tai sinulla on riski saada epäsäännöllinen tai poikkeava sydämensyke, jos sydänfilmissäsi näkyy poikkeavuuksia tai jos sinulla on sydänsairaus tai sydämen vajaatoiminta, Gilenya ei ehkä sovi sinulle.

Jos sinulla on aiemmin ilmennyt äkillinen tajunnanmenetys tai hidastunut sydämensyke, Gilenya ei ehkä sovi sinulle. Kardiologi (sydänlääkäri) tutkii sinut ja neuvoo sinua Gilenya-hoidon aloituksesta, mukaan lukien yön yli kestävästä monitoroinnista.

Jos käytät lääkkeitä, jotka voivat hidastaa sydämensykettäsi, Gilenya ei ehkä sovi sinulle. Kardiologin on tutkittava sinut ja määritettävä voidaanko lääkkeesi vaihtaa sellaiseen lääkkeeseen, joka ei hidasta sydämensykettä, voidaksesi aloittaa Gilenya-hoidon. Jos vaihto ei ole mahdollinen, kardiologi neuvoo sinua Gilenya-hoidon aloituksesta, mukaan lukien yön yli kestävästä monitoroinnista.

#### Jos sinulla ei koskaan ole ollut vesirokkoa

Jos sinulla ei koskaan ole ollut vesirokkoa, lääkäri tarkistaa vastustuskykysi vesirokkoa aiheuttavalle virukselle (varicella zoster -virus). Jos sinulla ei ole suojaa virusta vastaan, sinut täytyy ehkä rokottaa ennen kuin voit aloittaa Gilenya-hoidon. Siinä tapauksessa lääkäri siirtää Gilenya-hoidon aloittamista, kunnes rokotusohjelman viimeisen annoksen antamisesta on kulunut yksi kuukausi.

#### Infektiot

Gilenya vähentää valkosolujen määrää veressäsi (erityisesti lymfosyyttejä). Valkosolut torjuvat infektioita. Kun käytät Gilenya (ja kahden kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen), voit saada infektioita tavanomaista herkemmin. Jos sinulla on jo jokin infektio, se voi pahentua. Infektiot voivat olla vakavia ja henkeä uhkaavia. Jos arvelet, että sinulla on infektio, sinulla on kuumetta, tunnet olosi flunssaiseksi, sinulla on vyöruusua tai sinulla on päänsärkyä, johon liittyy niskajäykkyyttä, valoherkkyyttä, pahoinvointia, ihottumaa ja/tai sekavuutta tai kohtauksia (nämä voivat olla oireita aivokalvotulehduksesta ja/tai aivotulehduksesta, joka voi johtua sieni-infektiosta tai herpesvirusinfektiosta), ota välittömästi yhteys lääkäriisi, koska kyseessä voi olla vakava ja henkeä uhkaava sairaus.

Jos epäilet, että MS-tautisi on pahenemassa (jos sinulle ilmaantuu esimerkiksi heikkouden tunnetta tai näköön liittyviä muutoksia) tai jos huomaat uusia oireita, keskustele asiasta heti lääkärisi kanssa, sillä nämä oireet voivat olla merkkejä infektion aiheuttamasta harvinaisesta aivosairaudesta, jota kutsutaan progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkefalopatiaksi (PML). PML on vakava tila, joka saattaa johtaa vaikeaan vammautumiseen tai kuolemaan. Lääkäri harkitsee magneettikuvauksen (MRI) tarpeellisuuden tilanteen arvioimiseksi ja tekee päätöksen, jos sinun pitää lopettaa Gilenya-hoito.

Gilenya-valmistetta käyttäneillä on ilmoitettu papilloomavirusinfektioita (HPV), mukaan lukien papilloomaa, dysplasia, syylät ja HPV-infektioon liittyvä syöpä. Lääkäri saattaa suositella HPV-rokotetta ennen hoidon aloittamista. Jos olet nainen, lääkäri saattaa myös suositella HPV-testausta.

### Makulaturvotus

Jos sinulla on tai on ollut näköhäiriöitä tai muita turvotuksen merkkejä tarkan näön alueella (makulassa) silmän takaosassa, tulehdus tai infektio silmässä (uveiitti) tai diabetes, lääkärisi saattaa määrätä sinut silmätutkimukseen ennen kuin aloitat Gilenya-hoidon.

Lääkärisi saattaa määrätä sinut silmätutkimukseen 3–4 kuukautta Gilenya-hoidon aloittamisen jälkeen.

Makula on pieni alue verkkokalvolla silmän takaosassa, joka auttaa näkemään muotoja, värejä ja yksityiskohtia selvästi ja terävästi. Gilenya voi aiheuttaa turvotusta makulassa eli tilan, jota kutsutaan makulaturvotukseksi. Turvotusta esiintyy yleensä Gilenya-hoidon neljän ensimmäisen kuukauden aikana.

Makulaturvotuksen kehittymisen todennäköisyys on suurempi, jos sinulla on **diabetes** tai sinulla on ollut uveitiksi kutsuttu silmätulehdus. Tällöin lääkärisi määrää sinut säännöllisiin silmätutkimuksiin makulaturvotuksen havaitsemiseksi.

Kerro lääkärillesi ennen Gilenya-hoidon jatkamista, jos sinulla on ollut makulaturvotusta.

Makulaturvotus voi aiheuttaa joitakin samoja näköoireita kuin MS-taudin pahenemisvaihe (näköhermon tulehdus). Alkuvaiheessa tila saattaa olla oireeton. Muista kertoa lääkärillesi kaikista näkömuutoksista. Lääkärisi saattaa määrätä sinut silmätutkimukseen erityisesti, jos

- tarkan näön alueesi hämärtyy tai siinä näkyy varjoja
- sinulle syntyy sokea piste tarkan näön alueelle
- sinulla on vaikeuksia nähdä värejä tai pieniä yksityiskohtia.

### Maksan toimintakokeet

Jos sinulla on vakavia maksavaivoja, et saa käyttää Gilenyaa. Gilenya voi vaikuttaa maksan toimintaan. Et luultavasti huomaa mitään oireita, mutta jos sinulla esiintyy ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta, poikkeavan tummaa virtsaa (ruskean väristä), kipua vatsa-alueen (mahan) oikealla puolella, väsymystä, heikompi ruokahalu kuin normaalisti tai selittämätöntä pahoinvointia ja oksentelua **ota välittömästi yhteys lääkäriisi**.

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä oireista aloitettua Gilenya-hoidon, **ota välittömästi yhteys lääkäriisi**.

Ennen hoitoa, hoidon aikana ja hoidon jälkeen, lääkäri määrää sinulle maksan toimintaa mittaavia verikokeita. Jos verikokeiden tulokset viittaavat maksan toimintahäiriöön, on mahdollista, että joudut keskeyttämään Gilenya-hoidon.

### Kohonnut verenpaine

Koska Gilenya aiheuttaa lievän verenpaineen kohoamisen, lääkäri saattaa haluta tarkistaa verenpaineesi säännöllisesti.

### Keuhkosairaudet

Gilenya vaikuttaa jonkin verran keuhkojen toimintaan. Haittavaikutusten todennäköisyys saattaa olla suurempi potilailla, joilla on vakava keuhkosairaus tai tupakkaskäyttö.

### Verenkuva

Gilenya-hoidon odotetaan vähentävän valkosolujen määrää veressäsi. Määrä palautuu yleensä normaaliksi kahden kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta. Jos sinulle tehdään verikokeita, kerro lääkärillesi, että käytät Gilenyaa. Muutoin lääkäri ei välttämättä ymmärrä tuloksia. Tiettyjä verikokeita varten lääkäri voi joutua ottamaan sinusta normaalia enemmän verta.

Ennen kuin aloitat Gilenya-hoidon, lääkärisi varmistaa, että veresi valkosolutaso on riittävä ja saattaa toistaa verikokeet säännöllisesti. Jos veren valkosolutaso on liian alhainen, on mahdollista, että joudut keskeyttämään Gilenya-hoidon.

### Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

Gilenva-hoitoa saaneilla MS-potilailla on ilmoitettu harvoin posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES). Oireita voivat olla äkillisesti alkava vaikea päänsärky, sekavuus, kouristuskohtaukset ja näön muutokset. Kerro heti lääkärille, jos sinulla on mitä tahansa näistä oireista Gilenva-hoidon aikana, sillä kyseessä voi olla vakava sairaus.

### Syöpä

Ihosityöpiä on raportoitu Gilenva-valmisteella hoidetuilla MS-potilailla. Keskustele heti lääkärisi kanssa, jos huomaat ihokyyhmyjä (esim. kiiltäviä helmimäisiä kyyhmyjä), läiskii tai avohaavoja, jotka eivät paranna viikkojen kuluessa. Ihosityövän oireena voi olla ihokudoksen poikkeava kasvu tai ihomuutokset (esim. poikkeavat luomet), joiden väri, muoto tai koko muuttuu ajan mittaan. Ennen kuin aloitat Gilenvan käytön, vaaditaan ihon tutkimista ihokyyhmyjen varalta. Lääkärisi tutkii ihosi säännöllisesti myös Gilenva-hoidon aikana. Jos sinulle tulee iho-ongelmia, lääkärisi saattaa lähettää sinut ihotautilääkärille, joka tarkastuksen jälkeen saattaa päättää, että sinun on tärkeää tarkastaa säännöllisesti.

Yksi imukudossjärjestelmän syöpätyyppi (lymfooma), on raportoitu Gilenva-valmisteella hoidetuilla MS-potilailla.

### Aurinkoaltistus ja suojautuminen auringonvalolta

Fingolimodi heikentää immuunijärjestelmän toimintaa. Tämä suurentaa tiettyjen syöpien ja etenkin ihosityöpien riskiä. Vähennä altistumistasi auringonvalolle ja UV-säteilylle seuraavasti:

- Suojaa iho asianmukaisesti vaatteilla.
- Levitä iholle säännöllisesti aurinkovoidetta, jonka UV-suojakerroin on suuri.

### MS-taudin pahenemisvaiheeseen liittyvät poikkeavat aivomuutokset

MS-taudin pahenemisvaiheeseen liittyviä poikkeuksellisen suuria aivomuutoksia on ilmoitettu harvinaisina tapauksina Gilenva-hoitoa saavilla potilailla. Jos pahenemisvaihe on vaikea, lääkäri harkitsee tilan arvioimista magneettikuvauksella ja päättää, onko Gilenva-hoito lopetettava.

### Vaihto muista hoidoista Gilenvaan

Lääkärisi voi vaihtaa lääkityksesi suoraan beetainterferonista, glatirameeriasetaatista tai dimetyylifumaraatista Gilenvaan, jos aikaisempi hoitosi ei ole aiheuttanut mitään poikkeavuuksia. Sulkeakseen pois tällaiset poikkeavuudet lääkärisi saattaa joutua tekemään verikokeita. Natalitsumabi-hoidon jälkeen sinun on mahdollisesti odotettava 2–3 kuukautta ennen Gilenvan aloittamista. Jos lääkityksesi vaihdetaan teriflunomidista, lääkärisi saattaa ohjeistaa sinua odottamaan tietyn ajan tai käyttämään nopeutetusti lääkettä elimistöstä poistavaa menetelmää ennen lääkityksen vaihtoa. Jos olet saanut alemmatusmabihoitoa, tarvitaan perusteellinen lääkärin suorittama arviointi ja keskustelu lääkärisi kanssa ennen kuin voidaan päättää, onko Gilenva sinulle sopiva lääke.

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos Gilenvaa käytetään raskauden aikana, se voi aiheuttaa haittaa sikiölle. Ennen Gilenva-hoidon aloittamista lääkäri kertoo sinulle riskistä ja pyytää sinua tekemään raskaustestin sen varmistamiseksi, ettet ole raskaana. Lääkäri antaa sinulle kortin, jossa selitetään, miksi et saa tulla raskaaksi Gilenva-hoidon aikana. Kortissa kerrotaan myös, mitä sinun on tehtävä, ettet tule raskaaksi Gilenva-hoidon aikana. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vielä 2 kk ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta ”Raskaus ja imetys”).

### MS-taudin paheneminen Gilenva-hoidon lopettamisen jälkeen

Älä lopeta Gilenva-valmisteen käyttöä äläkä muuta annosta keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Kerro heti lääkärille, jos sinusta vaikuttaa, että MS-tautisi pahenee Gilenva-hoidon lopettamisen jälkeen. Tilanne voi olla vakava (ks. ”Jos lopetat Gilenvan käytön” kohdassa 3 sekä kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

## **Iäkkäät potilaat**

Gilenyan käytöstä yli 65-vuotiaille iäkkäille potilaille on rajallisesti tietoa. Jos sinulla on kysymyksiä ennen Gilenya-hoidon aloittamista, keskustele lääkärin kanssa.

## **Lapset ja nuoret**

Gilenyaa ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 10-vuotiaille lapsille, koska sen käyttöä ei ole tutkittu tämän ikäryhmän MS-potilailla.

Edellä mainitut varoitukset ja varotoimet koskevat myös lapsia ja nuoria. Seuraavat tiedot ovat erityisen tärkeitä lapsille ja nuorille ja heidän hoitajilleen:

- Ennen Gilenya-hoidon aloittamista lääkäri tarkistaa rokotustilanteesi. Jos et ole saanut tiettyjä rokotteita, rokotus voi olla välttämätöntä ennen kuin Gilenya-hoito voidaan aloittaa.
- Kun otat Gilenyyä ensimmäisen kerran tai kun siirryt 0,25 mg vuorokausiannoksesta 0,5 mg vuorokausiannokseen, lääkäri seuraa sydämesi sykettä (ks. ”Hidas sydämensyke [bradykardia] ja epäsäännöllinen sydämensyke” edellä).
- Jos sinulle ilmaantuu kouristuskohtauksia ennen Gilenya-hoidon aloittamista tai hoidon aikana, kerro asiasta lääkärille.
- Jos sinulla on masennusta tai ahdistuneisuutta tai jos niitä ilmaantuu Gilenya-hoidon aikana, kerro asiasta lääkärille. Tarkempi seuranta saattaa olla tarpeen.

## **Muut lääkevalmisteet ja Gilenya**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Kerro lääkärillesi, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä.

- **Immuunijärjestelmän toimintaa estävät tai muuttavat lääkkeet**, mukaan lukien **muut MS-taudin hoitoon käytettävät lääkkeet**, kuten beetainterferoni, glatirameeriasetaatti, natalitsumabi, mitoksantroni, teriflunomidi, dimetyylifumaraatti tai alemtutsumabi. Et saa käyttää Gilenya-valmistetta samanaikaisesti näiden lääkkeiden kanssa, koska se saattaa voimistaa immuunijärjestelmään kohdistuvaa vaikutusta (ks. myös kohta ”Älä ota Gilenyyä”).
- **Kortikosteroidit**, koska lääkevaikutus immuunijärjestelmään voi korostua.
- **Rokotteet**. Jos tarvitset rokotetta, kysy ensin neuvoa lääkäriltä. Sinulle ei saa antaa tiettyntyyppisiä rokotteita (elävät heikennetyt rokotteet) Gilenya-hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, koska tällaiset rokotteet voivat laukaista infektion, jota niiden on tarkoitus ehkäistä. Tänä aikana annetut muut rokotteet eivät välttämättä ole yhtä tehokkaita kuin yleensä.
- **Sydämensykettä hidastavat lääkkeet** (esim. beetasalpaajat, kuten atenololi). Gilenyan käyttö samanaikaisesti näiden lääkkeiden kanssa saattaa voimistaa sydämensykkeeseen kohdistuvaa vaikutusta ensimmäisinä hoitopäivinä.
- **Epäsäännölliseen sydämensykkeeseen käytettävät lääkkeet** (kuten kinidiini, disopyramidi, amiodaroni tai sotaloli). Et saa käyttää Gilenyyä, jos käytät näitä lääkkeitä, koska Gilenya saattaisi voimistaa vaikutusta epäsäännölliseen sydämensykkeeseen (ks. myös ”Älä ota Gilenyyä”).
- **Muut lääkkeet:**
  - proteaasinestäjät, infektiolääkkeet, kuten ketokonatsoli, atsoli-sienilääkkeet, klaritromysiini tai telitromysiini
  - karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali, fenytoiini, efavirentsi tai mäkikuisma (mahdollinen riski Gilenyan tehon heikentymiseen).

## **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### Raskaus

Älä käytä Gilenya raskauden aikana, jos yrität tulla raskaaksi tai jos voit tulla raskaaksi mutta et käytä tehokasta ehkäisyä. Jos Gilenya käytetään raskauden aikana, se voi aiheuttaa haittaa sikiölle. Gilenya-valmisteelle raskauden aikana altistuneilla vauvoilla on havaittu noin 2 kertaa enemmän synnynnäisiä epämuodostumia kuin koko väestössä (jossa synnynnäisten epämuodostumien prosenttimäärä on noin 2–3 %). Useimmin ilmoitettuja epämuodostumia olivat sydämen, munuaisten sekä tuki- ja liikuntaelimestön epämuodostumat.

Tästä syystä, jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi:

- ennen kuin aloitat Gilenya-hoidon, lääkärisi kertoo sinulle sikiöön kohdistuvasta riskistä ja pyytää sinua tekemään raskaustestin varmistaakseen, ettet ole raskaana.

ja

- sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Gilenya-hoidon aikana ja vielä 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, ettet tule raskaaksi. Keskustele lääkärisi kanssa luotettavista ehkäisymenetelmistä.

Lääkäri antaa sinulle kortin, jossa selitetään, miksi et saa tulla raskaaksi Gilenya-hoidon aikana.

**Ota välittömästi yhteys lääkäriisi, jos tulet raskaaksi Gilenya-hoidon aikana.** Lääkäri lopettaa hoidon (ks. ”Jos lopetat Gilenyan käytön” kohdassa 3 sekä kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Raskauden aikana toteutetaan erityisseurantaa.

### Imetys

**Älä imetä Gilenya-hoidon aikana.** Gilenya erittyy rintamaitoon ja voi aiheuttaa vakavia haittoja lapsellesi.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Lääkärisi kertoo sinulle, vaikuttaako sairautesi kykyysi ajaa ajoneuvoa, myös polkupyörää, ja käyttää koneita turvallisesti. Gilenyan ei odoteta vaikuttavan kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita.

Hoidon alussa joudut kuitenkin jäämään lääkärin vastaanotolle 6 tunnin ajaksi ensimmäisen Gilenya-annoksen ottamisen jälkeen. Kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita tänä aikana ja mahdollisesti tämän jälkeenkin saattaa olla heikentynyt.

### 3. Miten Gilenya-valmistetta otetaan

Gilenya-hoitoa valvoo multipeliskleroosin hoitoon perehtynyt lääkäri.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on:

#### **Aikuiset:**

**Annos on yksi 0,5 mg kapseli vuorokaudessa.**

#### **Lapset ja nuoret (vähintään 10-vuotiaat):**

##### **Annos riippuu painosta:**

- *Lapset ja nuoret, joiden paino on enintään 40 kg:* yksi 0,25 mg kapseli vuorokaudessa.
- *Lapset ja nuoret, joiden paino on yli 40 kg:* yksi 0,5 mg kapseli vuorokaudessa.

Jos lapsen tai nuoren hoito aloitetaan yhdellä 0,25 mg kapselilla vuorokaudessa ja paino vakiintuu myöhemmin yli 40 kg:aan, lääkäri ohjeistaa siirtymään yhden 0,5 mg kapselin ottoon vuorokaudessa. Tässä tapauksessa on suositeltavaa toistaa ensimmäisen annoksen seurantajakso.

Älä ylitä suositeltua annosta.

Gilenya otetaan suun kautta.

Ota Gilenya kerran vuorokaudessa vesilasillisen kera. Gilenya-kapselit on aina nieltävä ehjänä, eikä niitä saa avata. Gilenya voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Kun otat Gilenya-annoksen samaan aikaan joka päivä, sinun on helppo muistaa, milloin on lääkkeen ottamisen aika.

Jos sinulla on kysymyksiä Gilenya-hoidon kestosta, kysy neuvoa lääkäriltäsi tai apteekista.

#### **Jos otat enemmän Gilenya-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut liikaa Gilenyaa, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

#### **Jos unohtat ottaa Gilenya-valmistetta**

Jos olet käyttänyt Gilenyaa vähemmän kuin yhden kuukauden ajan ja unohtat ottaa yhden päiväannoksen, ota yhteys lääkäriin ennen seuraavan annoksen ottamista. Lääkärisi voi päättää seurata tilaasi seuraavan annoksen oton aikana.

Jos olet käyttänyt Gilenyaa vähintään yhden kuukauden ajan ja olet unohtanut ottaa lääkkeesi yli kahden viikon ajan, ota yhteys lääkäriin ennen seuraavan annoksen ottamista. Lääkärisi saattaa päättää sinun ottamisestasi seurantaan seuraavan annoksen oton yhteydessä. Jos olet kuitenkin unohtanut lääkkeen ottamisen lyhyemmäksi kuin kahden viikon ajaksi, voit ottaa seuraavan annoksen normaalisti.

Älä koskaan ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

## **Jos lopetat Gilenya-valmisteen käytön**

Älä lopeta Gilenyan käyttöä tai muuta annosta keskustelematta asiasta ensin lääkärisi kanssa.

Gilenya säilyy elimistössäsi kahden kuukauden ajan sen jälkeen, kun olet lopettanut sen käytön. Tänä aikana myös valkosolunäärä (lymfosyöttimäärä) voi pysyä alhaisena ja sinulla voi edelleen ilmetä tässä pakkausselosteessa kuvattuja haittavaikutuksia. Gilenya-hoidon lopettamisen jälkeen, saatat joutua odottamaan 6–8 viikkoa ennen uuden MS-hoidon aloittamista.

Jos aloitat Gilenyan käytön uudelleen yli kahden viikon tauon jälkeen, sinulla voi ilmetä samanlainen vaikutus sydämensykkeeseen kuin todetaan yleensä hoitoa aloitettaessa ja uudelleen aloituksen yhteydessä sinun tulee olla lääkärin vastaanotolla seurannassa. Jos olet keskeyttänyt hoidon yli 2 viikoksi, älä aloita Gilenyyä uudelleen keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Gilenya-hoidon lopettamisen jälkeen lääkärisi päättää mahdollisen seurannan tarpeesta ja toteutuksesta. Kerro heti lääkärille, jos sinusta vaikuttaa, että MS-tautisi pahenee Gilenya-hoidon lopettamisen jälkeen. Tilanne voi olla vakava.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla tai voivat muuttua vakaviksi.

**Yleinen** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- yskä, johon liittyy limaisuutta, epämiellyttävää tunnetta rinnassa, kuume (keuhkosairauksien oireita)
- herpesvirusinfektio (herpes zoster eli vyöruusu), jonka oireita voivat olla rakkulat, kirvely, kutina tai kipu iholla, tyypillisesti ylävartalolla tai kasvoissa. Muita oireita voivat olla kuume ja heikotus infektion alkuvaiheessa, jota seuraa puutumisen, kutina tai punaiset läiskät ja vaikea kipu.
- hidas sydämensyke (bradykardia), epäsäännöllinen sydämensyke
- tyvisolusyöväksi kutsuttu ihosyöpätyyppi, joka usein esiintyy helmimäisinä kyhmyinä, vaikkakin se voi esiintyä myös muissa muodoissa.
- masennus ja ahdistuneisuus ovat tunnetusti yleisempiä MS-potilaille, ja niitä on raportoitu myös Gilenyyä käyttävillä pediatriisilla potilailla.
- painon lasku.

**Melko harvinainen** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- keuhkokuume, jonka oireita voivat olla kuume, yskä, hengitysvaikeudet
- makulaturvotus (verkkokalvolla keskeisen näön alueella silmän takaosassa ilmenevä turvotus), jonka oireita voivat olla varjot tai sokeat pisteet tarkan näön alueella, näön hämärtyminen, vaikeus erottaa värejä tai yksityiskohtia
- verihiutaleniukkuus, joka lisää verenvuodon tai mustelmien riskiä
- melanooma (ihosyöpätyyppi, joka saa yleensä alkunsa poikkeavasta luomesta). Melanooman yhteydessä luomen koko, muoto, korkeus tai väri voi muuttua ajan mittaan tai iholle voi kehittyä uusia luomia. Luomet saattavat olla kutiavia, ne voivat vuotaa verta tai haavautua.
- kouristuskohtaukset (yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla).

### **Harvinainen** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- tila, jota kutsutaan posterioriseksi reversiibeliksi enkefalopatiaoireyhtymäksi (PRES). Oireita voivat olla äkillisesti alkava, vaikea päänsärky, sekavuus, epileptiset kohtaukset ja/tai näköhäiriöt.
- lymfooma (syöpätyyppi, joka vaikuttaa imuteihin)
- okasolusyöpä: ihosyöpätyyppi, joka voi ilmetä kiinteänä punoittavana kyhmyinä, rupeutuvana haavaumana tai uuden haavauman kehittymisenä aiempaan arpeen.

### **Hyvin harvinainen** (voi esiintyä harvemmallakin kuin yhdellä 10 000:sta)

- epänormaali sydämen sähköisen toiminnan rekisteröinti (T-aallon inversio)
- ihmisen herpesvirus 8 -infektioon liittyvä kasvain (Kaposin sarkooma).

### **Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- allergiset reaktiot mukaan lukien ihottuma tai kutiava nokkosrokko, huulten, kielen tai kasvojen turvotus, jotka ilmaantuvat todennäköisimmin Gilenya-hoidon aloituspäivänä
- maksasairauden merkkejä (maksan vajaatoiminta mukaanlukien), kuten ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuutta, pahoinvointia tai oksentelua, kipua vatsa-alueen (mahan) oikealla puolella, tummaa virtsaa (ruskean väristä), heikompi ruokahalu kuin normaalisti, väsymystä ja poikkeavia maksantoimintakokeita. Erittäin pienessä määrässä tapauksista, maksan vajaatoiminta voi johtaa maksansiirtoon.
- harvinaisen aivoinfektion, progressiivisen multifokaalisen leukoencefalopatian (PML), riski. PML:n oireet voivat olla samankaltaisia kuin MS-taudin pahenemisoireet. Sinulle saattaa myös ilmentua sellaisia oireita, joita et itse huomaa, kuten muutoksia mielialassasi tai käytöksessäsi, muistikatkoksia, puhe- ja kommunikaatiovaikeuksia. Lääkärisi voi pitää tarpeellisenä näiden oireiden tarkempaa tutkimista PML:n poissulkemiseksi. Jos epäilet MS-tautisi pahentuneen, tai jos sinä tai läheisesi huomaatte uusia tai tavallisesta poikkeavia oireita, on erittäin tärkeää, että keskustelet asiasta lääkärisi kanssa mahdollisimman pian.
- kryptokokki-infektiot (sieni-infektio-tyyppi), mukaan lukien kryptokokkimeningiitti, jonka oireena on esimerkiksi päänsärky, johon liittyy niskajäykkyyttä, valoherkkyyttä, pahoinvointia ja/tai sekavuutta
- merkelinsolukarsinooma (eräs ihosyöpätyyppi). Yksi merkelinsolukarsinooman mahdollinen oire on ihonvärinen tai sinipunertava, kivuton kyhmy, joka sijaitsee usein kasvoissa, päässä tai kaulan alueella. Merkelinsolukarsinooma voi myös ilmetä kiinteänä, kivuttomana kyhmyinä tai massana. Pitkäkestoinen altistuminen auringonvalolle ja heikentynyt immuunijärjestelmä voivat altistaa merkelinsolukarsinoomalle.
- kun Gilenya-hoito on lopetettu, MS-taudin oireet voivat palata, ja ne voivat olla pahempia kuin ennen hoitoa tai hoidon aikana.
- autoimmuuninen muoto anemiasta (punasolujen vähentynyt määrä), jossa punaiset verensolut tuhoutuvat (autoimmuunihemolyyttinen anemia).

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä, **ota välittömästi yhteys lääkäriisi.**

### Muut haittavaikutukset

#### **Hyvin yleinen** (voi esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä)

- influenssaviruksen aiheuttama infektio, jonka oireita voivat olla väsymys, vilunväristykset, kurkkukipu, nivel- tai lihassärky, kuume
- paineen tai kivun tunne poskissa ja otsalla (sivuontelotulehdus)
- päänsärky
- ripuli
- selkäkipu
- maksaentsyymiarvojen suureneminen verikokeissa
- yskä.

**Yleinen** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- silsa, ihon sieni-infektio (savipuoli)
- huimaus
- kova päänsärky, johon usein liittyy pahoinvointia, oksentelua ja valoherkkyyttä (migreeni)
- alhainen valkosolutaso (lymfosyytit, leukosyytit)
- heikotuksen tunne
- kutiava, punoittava, kirvelevä ihottuma (ekseema)
- kutina
- veren rasva-arvojen (triglyseridiarvojen) suureneminen
- hiusten lähtö
- hengästyneisyys
- masennus
- näön hämärtyminen (ks. myös kohta, jossa kerrotaan makulaturvotuksesta kohdasta ”Jotkut haittavaikutukset voivat olla tai voivat muuttua vakaviksi”)
- kohonnut verenpaine (Gilenya voi aiheuttaa lievää verenpaineen kohoamista)
- lihaskipu
- nivelkipu.

**Melko harvinainen** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- alhainen neutrofiilitaso (tietty valkosolut) veressä
- masentunut mieliala
- pahoinvointi.

**Harvinainen** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- imukudossyöpä (lymfooma).

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- perifeerinen turvotus.

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä haittavaikutuksista vakavana, **ota yhteys lääkäriisi.**

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Gilenya-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut tai näyttää siltä, että siihen on kajottu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Gilenya sisältää

- Vaikuttava aine on fingolimodi.

#### Gilenya 0,25 mg kova kapseli

- Yksi kapseli sisältää 0,25 mg fingolimodia (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat:  
*Kapselin täyte:* mannitoli, hydroksiopropyyliselluloosa, hydroksiopropyylibeetadeksi, magnesiumstearaatti.  
*Kapselin kuori:* liivate, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172).  
*Painomuste:* shellakka (E904), musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520), väkevä ammoniakki (E527).

#### Gilenya 0,5 mg kova kapseli

- Yksi kapseli sisältää fingolimodihydrokloridia vastaten 0,5 mg fingolimodia.
- Muut aineet ovat:  
*Kapselin täyte:* mannitoli, magnesiumstearaatti.  
*Kapselin kuori:* liivate, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172).  
*Painomuste:* sellakka (E904), vedetön etanoli, isopropanoli, butanoli, propyleeniglykoli (E1520), puhdistettu vesi, väkevä ammoniakki (E527), kaliumhydroksidi, musta rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), dimetikoni.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Gilenya 0,25 mg kovissa kapseleissa on luonnonvalkoinen läpinäkymätön pää ja runko-osa. Kapselin päähän on painettu mustalla musteella merkintä ”FTY 0.25mg”, ja runko-osaa kiertää mustalla musteella painettu raita.

Gilenya 0,5 mg kapselit ovat kovia kapseleita, joissa on valkoinen läpinäkymätön runko-osa ja kirkkaan keltainen läpinäkymätön pää. Kapselin päähän on painettu mustalla musteella merkintä ”FTY0.5 mg” ja runko-osaa kiertää kaksi keltaisella musteella painettua raitaa.

Gilenya 0,25 mg kapseleita on saatavana 7 tai 28 kapselin pakkauksessa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä kotimaassasi.

Gilenya 0,5 mg kapseleita on saatavana 7, 28 tai 98 kapselin pakkauksessa tai monipakkauksessa, joka sisältää 84 kapselia (kolme 28 kapselin pakkausta). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä kotimaassasi.

**Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Saksa

**Lek Pharmaceuticals d.d.**

Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1526  
Slovenia

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC**

Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1000  
Slovenia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>