

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Gilenya 0,25 mg tvrde kapsule

Gilenya 0,5 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Gilenya 0,25 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula od 0,25 mg sadrži 0,25 mg fingolimoda (u obliku fingolimodklorida).

Gilenya 0,5 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula od 0,5 mg sadrži 0,5 mg fingolimoda (u obliku fingolimodklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Gilenya 0,25 mg tvrde kapsule

Kapsula veličine 16 mm s neprozirnom kapicom i tijelom boje slonovače, s crnom radijalnom oznakom „FTY 0.25 mg“ na kapici i crnom radijalnom prugom na tijelu.

Gilenya 0,5 mg tvrde kapsule

Kapsula veličine 16 mm sa svijetložutom neprozirnom kapicom i bijelim neprozirnim tijelom; oznaka „FTY0.5 mg“ otisnuta je crnom tintom na kapici i dvije radijalne pruge otisnute su žutom tintom na tijelu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Gilenya je indicirana kao monoterapija koja modificira tijek bolesti u visoko aktivne relapsno-remitirajuće multiple skleroze u sljedećim skupinama odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 i više godina:

- Bolesnici s visoko aktivnom bolešću unatoč cjelovitom i odgovarajućem ciklusu liječenja barem jednom terapijom koja modificira tijek bolesti (za iznimke i informacije o razdobljima ispiranja vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

ili

- Bolesnici s brzim razvojem teške relapsno-remitirajuće multiple skleroze, što se definira pojavom 2 ili više relapsa koji onesposobljuju bolesnika tijekom jedne godine te jednom ili više lezija pojačanih gadolinijevim kontrastnim sredstvom na snimci mozga magnetskom rezonancijom ili značajnim povećanjem broja T2 lezija u usporedbi s prethodnom, nedavno učinjenom magnetskom rezonancijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju multiple skleroze.

Doziranje

U odraslih preporučena doza fingolimoda je jedna kapsula od 0,5 mg koja se uzima peroralno jedanput na dan.

U pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 i više godina) preporučena dnevna doza ovisi o tjelesnoj težini:

- pedijatrijski bolesnici s tjelesnom težinom ≤ 40 kg: jedna kapsula od 0,25 mg koja se uzima peroralno jedanput na dan
- pedijatrijski bolesnici s tjelesnom težinom > 40 kg: jedna kapsula od 0,5 mg koja se uzima peroralno jedanput na dan.

Pedijatrijske bolesnike koji započnu s kapsulama od 0,25 mg i nakon toga dosegnu stabilnu tjelesnu težinu iznad 40 kg potrebno je prebaciti na kapsule od 0,5 mg.

Pri prebacivanju s doze od 0,25 mg dnevno na 0,5 mg dnevno, preporučuje se ponoviti isti oblik praćenja prve doze kao i na početka liječenja.

Preporučuje se isti oblik praćenja prve doze kao i kod početka liječenja ako se liječenje prekida na:

- 1 ili više dana tijekom prva 2 tjedna liječenja.
- više od 7 dana tijekom trećeg i četvrtog tjedna liječenja.
- više od 2 tjedna nakon mjesec dana liječenja.

Ako prekid liječenja traje kraće od navedenog, liječenje treba nastaviti sljedećom dozom prema planiranom rasporedu (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starija populacija

Gilenyu treba primjenjivati s oprezom u bolesnika u dobi od 65 godina ili više, zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Fingolimod nije bio ispitivan u bolesnika s oštećenjem bubrega u pivotalnim ispitivanjima multiple skleroze. Na temelju ispitivanja kliničke farmakologije, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

Gilenya se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.3). Iako nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, potreban je oprez kod početka liječenja u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost fingolimoda u djece u mlađe od 10 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Dostupni su vrlo ograničeni podaci u djece između 10-12 godina starosti (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Način primjene

Ovaj lijek je namijenjen za peroralnu primjenu.

Gilenya se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Kapsule je uvijek potrebno progutati cijele, bez da ih se otvara.

4.3 Kontraindikacije

- Sindrom imunodeficijencije.
- Bolesnici s povećanim rizikom od oportunističkih infekcija, uključujući imunokompromitirane bolesnike (što uključuje one koji trenutno primaju imunosupresivnu terapiju ili one koji su imunokompromitirani zbog prethodne terapije).
- Teške aktivne infekcije, aktivne kronične infekcije (hepatitis, tuberkuloza).
- Aktivne zloćudne bolesti.
- Teško oštećenje jetre (Child-Pugh stadij C).
- Bolesnici koji su tijekom prethodnih 6 mjeseci imali infarkt miokarda (IM), nestabilnu anginu pektoris, moždani udar/tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), dekompenzirano zatajenje srca (koje zahtijeva hospitalizaciju) ili NYHA (New York Heart Association) razred III/IV zatajenje srca (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici s teškim srčanim aritmijama koje zahtijevaju antiaritmijsko liječenje antiaritmicima skupine Ia ili skupine III (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici s atrioventrikularnim (AV) blokom drugog stupnja Mobitz tip II ili AV blokom trećeg stupnja ili sa sindromom bolesnog sinusa, ako ne nose elektrostimulator srca (engl. *pacemaker*) (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici koji imaju početnu vrijednost QTc intervala ≥ 500 msec (vidjeti dio 4.4).
- Tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bradikardija

Početak liječenja rezultira prolaznim smanjenjem srčane frekvencije, a može biti povezan i s usporenim atrioventrikularni provođenjem, što uključuje pojavu izoliranih slučajeva prolaznog kompletnog atrioventrikularnog bloka koji se spontano povukao (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Nakon prve doze, usporenje srčane frekvencije započinje u roku od jednog sata i doseže maksimum u roku od 6 sati. Taj učinak nakon doze traje nekoliko dana, iako obično u blažem obliku, i obično se povuče u narednim tjednima. S nastavkom primjene prosječna srčana frekvencija se vraća prema početnoj vrijednosti unutar mjesec dana. Međutim, u pojedinim bolesnika srčana frekvencija možda se neće vratiti na početnu vrijednost do kraja prvog mjeseca. Poremećaji provođenja obično su bili prolazni i asimptomatski. Obično nisu zahtijevali terapiju i povukli su se unutar prva 24 sata liječenja. Ako je potrebno, smanjenje srčane frekvencije uzrokovano fingolimodom može se liječiti parenteralnim dozama atropina ili izoprenalina.

Kod svih bolesnika treba obaviti EKG i mjerenje krvnog tlaka prije prve doze i 6 sati nakon prve doze Gilenye. Kod svih bolesnika treba tijekom 6 sati pratiti znakove i simptome bradikardije, uz mjerenje srčane frekvencije i krvnog tlaka svakog sata. Preporučuje se kontinuirano (u stvarnom vremenu; „*real-time*“) praćenje EKG-om tijekom tog 6-satnog razdoblja.

Iste mjere predostrožnosti kao i za prvu dozu preporučuju se u bolesnika koji se prebacuju s doze od 0,25 mg dnevno na 0,5 mg dnevno.

Ako se nakon uzimanja doze jave simptomi povezani s bradikardijom, treba započeti odgovarajuće kliničko zbrinjavanje i nastaviti praćenje dok se simptomi ne povuku. Ako bolesnik treba farmakološku intervenciju tijekom praćenja prve doze, treba organizirati promatranje preko noći u medicinskoj ustanovi, a praćenje prve doze treba ponoviti nakon druge doze lijeka Gilenya.

Ako je srčana frekvencija nakon 6 sati najniža od trenutka primjene prve doze (što upućuje na to da se još nije očitovao maksimalni farmakodinamski učinak na srce), praćenje treba produžiti za najmanje 2 sata, odnosno dok se srčana frekvencija opet ne poveća. Osim toga, ako je nakon 6 sati srčana frekvencija <45 otkucaja u minuti u odraslih, <55 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 i više godina ili <60 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do ispod 12 godina, ili ako EKG pokazuje novi nastup AV bloka drugog ili višeg stupnja ili QTc interval ≥ 500 msek, treba obaviti produljeno praćenje (barem preko noći) te nastaviti dok se nalaz ne popravi. Pojava AV bloka trećeg stupnja u bilo kojem trenutku također bi trebala biti povod za produženo praćenje (barem preko noći).

Učinci na srčanu frekvenciju i atrioventrikularno provođenje mogu se ponovo javiti uslijed ponovnog uvođenja liječenja fingolimodom, ovisno o trajanju prekida i vremenu proteklom od početka liječenja. Isti oblik praćenja prve doze kao i kod početka liječenja preporučuje se ako se liječenje prekida (vidjeti dio 4.2).

U odraslih bolesnika liječenih fingolimodom prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi inverzije T-vala. U slučaju inverzije T-vala liječnik koji je propisao lijek treba provjeriti da nema povezanih znakova ili simptoma ishemijske miokarda. Ako se sumnja na ishemijsku miokarda, preporučuje se potražiti savjet kardiologa.

Zbog rizika od ozbiljnih poremećaja srčanog ritma ili značajne bradikardije, Gilenya se ne smije primjenjivati u bolesnika sa sinoatrijalnim blokom, simptomatskom bradikardijom, rekurentnom sinkopom ili srčanim zastojem u anamnezi, ili u bolesnika sa značajnim produljenjem QT intervala (QTc >470 msek [odrasle bolesnice], QTc >460 msek [pedijatrijske bolesnice] ili >450 msek [odrasli i pedijatrijski bolesnici muškog spola]), nekontroliranom hipertenzijom ili teškom apnejom u snu (također vidjeti dio 4.3). U takvih bolesnika liječenje Gilenyom treba uzeti u obzir samo ako očekivana korist premašuje potencijalni rizik te ako se prije početka liječenja zatražio savjet kardiologa kako bi se odredilo najprimjerenije praćenje. Za početak liječenja preporučuje se produženo praćenje barem preko noći (vidjeti također dio 4.5).

Fingolimod nije bio ispitan u bolesnika s aritmijama koje zahtijevaju liječenje antiaritmikima klase Ia (npr. kinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol). Antiaritmici klase Ia i klase III bili su povezani sa slučajevima aritmije *torsades de pointes* u bolesnika s bradikardijom (vidjeti dio 4.3).

Iskustvo s Gilenyom je ograničeno u bolesnika koji primaju istodobnu terapiju beta blokatorima, blokatorima kalcijevih kanala koji snižavaju srčanu frekvenciju (poput verapamila ili diltiazema) ili drugim lijekovima koji mogu sniziti srčanu frekvenciju (npr. ivabradin, digoksin, inhibitori acetilkolinesteraze ili pilokarpin). Budući da je započinjanje liječenja fingolimodom također povezano s usporavanjem srčane frekvencije (vidjeti također dio 4.8, Bradiaritmija), istodobna primjena tih lijekova tijekom započinjanja liječenja mogla bi biti povezana s teškom bradikardijom i srčanim blokom. Zbog mogućeg aditivnog učinka na srčanu frekvenciju, liječenje Gilenyom ne smije se započinjati u bolesnika koji se trenutno liječe tim lijekovima (vidjeti također dio 4.5). U takvih bolesnika liječenje Gilenyom treba uzeti u obzir samo ako očekivane koristi premašuju potencijalne rizike. Ako se razmatra liječenje Gilenyom, mora se zatražiti savjet kardiologa u vezi s prebacivanjem na lijekove koji ne snižavaju srčanu frekvenciju prije započinjanja liječenja. Ako se ne može prekinuti terapija koja snižava srčanu frekvenciju, mora se zatražiti savjet kardiologa kako bi se odredilo odgovarajuće praćenje tijekom prve doze, pri čemu se preporučuje produženo praćenje barem preko noći (vidjeti također dio 4.5).

QT interval

U detaljnom ispitivanju QT intervala kod doza od 1,25 ili 2,5 mg fingolimoda u stanju dinamičke ravnoteže, kada je negativni kronotropni učinak fingolimoda još uvijek bio prisutan, liječenje fingolimodom rezultiralo je produljenjem QTc intervala, s gornjom granicom 90%-tnog CI $\leq 13,0$ ms. Ne postoji povezanost fingolimoda i produljenja QTc intervala s odnosom doza-odgovor ili ekspozicija-odgovor. Nema dosljednih znakova koji bi upućivali na povećanu incidenciju odstupanja od raspona QTc intervala ("*QTcI outliers*"), bilo apsolutne ili promjene od početne vrijednosti, povezanu s terapijom fingolimodom.

Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. U ispitivanjima multiple skleroze, klinički značajni učinci na produljenje QTc-intervalu nisu bili uočeni, ali bolesnici s rizikom od produljenja QT intervala nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

Uputno je izbjegavati lijekove koji bi mogli produljiti QTc interval u bolesnika s relevantnim čimbenicima rizika, primjerice hipokalijemijom ili kongenitalnim produljenjem QT intervala.

Imunosupresivni učinak

Fingolimod ima imunosupresivni učinak koji predisponira bolesnike na rizik od infekcije, uključujući oportunističke infekcije koje mogu biti smrtonosne i povećava rizik od razvoja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, naročito kožnih. Potrebno je da liječnici pažljivo prate bolesnike, posebno one s istovremenim stanjima ili poznatim faktorima, kao što je prethodna imunosupresivna terapija. Ako se sumnja na taj rizik, potrebno je da liječnik razmotri prekid liječenja od slučaja do slučaja (vidjeti dio 4.4 „Infekcije“ i „Kožne neoplazme“ te dio 4.8 „Limfomi“).

Infekcije

Ključni farmakodinamički učinak fingolimoda je o dozi ovisno smanjenje broja perifernih limfocita na 20-30% od početnih vrijednosti. Smanjenje je uzrokovano reverzibilnom sekvestracijom limfocita u limfoidnim tkivima (vidjeti dio 5.1).

Prije početka liječenja Gilenymom potrebno je imati recentan nalaz (tj. unutar posljednjih 6 mjeseci ili nakon prekida prethodne terapije) kompletne krvne slike (KKS). Preporučuje se učiniti KKS i periodički tijekom liječenja, nakon 3 mjeseca i najmanje jednom godišnje nakon toga, te u slučaju znakova infekcije. Ako se utvrdi apsolutni broj limfocita $< 0,2 \times 10^9/l$, terapiju je potrebno prekinuti do oporavka, budući da je i u kliničkim ispitivanjima terapija fingolimodom bila prekinuta u bolesnika s apsolutnim brojem limfocita $< 0,2 \times 10^9/l$.

Početak terapije Gilenymom treba odgoditi u bolesnika s teškom aktivnom infekcijom dok se ona ne izliječi.

Učinci Gilenye na imunološki sustav mogli bi povećati rizik od infekcija, uključujući oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji imaju simptome infekcije tijekom terapije potrebno je poduzeti učinkovite dijagnostičke i terapijske mjere. Prilikom procjene bolesnika sa sumnjom na infekciju koja bi mogla biti ozbiljna, potrebno je razmotriti upućivanje liječniku koji je iskusan u liječenju infekcija. Za vrijeme liječenja, bolesnike je potrebno uputiti da odmah prijave simptome infekcije svome liječniku.

Potrebno je razmotriti prekidanje terapije Gilenymom ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju te prije ponovnog uvođenja terapije uzeti u obzir omjer koristi i rizika.

Eliminacija fingolimoda nakon prekida terapije može trajati do dva mjeseca pa stoga tijekom tog razdoblja treba nastaviti pratiti bolesnika zbog mogućih infekcija. Bolesnike je potrebno uputiti da prijave simptome infekcije u razdoblju do 2 mjeseca nakon prestanka primjene fingolimoda.

Infekcija herpes virusom

Ozbiljni, po život opasni, a ponekad i smrtonosni slučajevi encefalitisa, meningitisa ili meningoencefalitisa uzrokovani virusima herpes simplex i varicella zoster pojavili su se s Gilenyom u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Ako se pojave herpesni encefalitis, meningitis ili meningoencefalitis, potrebno je prekinuti primjenu Gilenye i primijeniti odgovarajuće liječenje za ove infekcije.

Prije liječenja Gilenyom u bolesnika je potrebno ocijeniti imunitet na varicellu (vodene kozice). Preporučuje se da se bolesnici koji nemaju vodene kozice u anamnezi potvrđene od zdravstvenog radnika ili dokumentaciju o provedenom potpunom ciklusu cijepljenja cjepivom protiv varicelle testiraju na protutijela na varicella zoster virus (VZV) prije nego što započnu liječenje fingolimodom. Prije nego što započne liječenje Gilenyom preporučuje se provesti potpuni ciklus cijepljenja cjepivom protiv varicelle za bolesnike negativne na protutijela (vidjeti dio 4.8). Započinjanje liječenja fingolimodom treba odgoditi za 1 mjesec kako bi se omogućio potpuni učinak cijepljenja.

Kriptokokni meningitis

Slučajevi kriptokoknog meningitisa (gljivične infekcije), ponekad fatalni, zabilježeni su nakon stavljanja lijeka u promet nakon približno 2-3 godine liječenja, mada je izravna veza s trajanjem liječenja nepoznata (vidjeti dio 4.8). Bolesnike sa simptomima i znakovima koji odgovaraju kriptokoknom meningitisu (npr. glavobolja popraćena mentalnim promjenama kao što su konfuzija, halucinacije i/ili promjene osobnosti) potrebno je odmah dijagnostički ocijeniti. Ako se dijagnosticira kriptokokni meningitis, primjenu fingolimoda treba obustaviti te započeti odgovarajuću terapiju. Potrebno je provesti multidisciplinarnu konzultaciju (tj. sa specijalistom za zarazne bolesti) ako je opravdano ponovno započinjanje terapije fingolimodom.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) zabilježena je uz liječenje fingolimodom nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). PML je oportunistička infekcija koju uzrokuje virus John Cunningham (JCV) i koja može biti smrtonosna ili imati za posljedicu tešku onesposobljenost. Slučajevi PML-a pojavili su se nakon približno 2-3 godine liječenja monoterapijom bez prethodnog izlaganja natalizumabu. Mada se čini da procijenjeni rizik raste s kumulativnom izloženošću tijekom vremena, izravna veza s trajanjem liječenja je nepoznata. Dodatni slučajevi PML-a su se pojavili u bolesnika koji su prethodno liječeni natalizumabom, koji ima već poznatu poveznicu s PML-om. PML se može javiti samo u prisutnosti infekcije JCV-om. Ako se provodi testiranje na JCV, potrebno je imati u vidu da utjecaj limfopenije na točnost testiranja na anti-JCV antitijela nije bio ispitan u bolesnika liječenih fingolimodom. Valja također napomenuti da negativan test na anti-JCV antitijela ne isključuje mogućnost naknadne infekcije JCV-om. Prije početka liječenja fingolimodom potrebno je imati početnu snimku MR-om (obično napravljenu unutar 3 mjeseca) kao referencu. Nalazi MR-a mogu biti očigledni prije kliničkih znakova ili simptoma. Tijekom rutinskog MR-a (u skladu s nacionalnim i lokalnim preporukama) liječnici trebaju obratiti pozornost na lezije koje upućuju na PML. MR se može smatrati dijelom povećanog opreza u bolesnika za koje se smatra da su izloženi povećanom riziku od PML-a. Slučajevi asimptomatskog PML-a temeljeni na nalazima MR-a i pozitivnom nalazu DNA JCV-a u cerebrospinalnoj tekućini zabilježeni su u bolesnika liječenih fingolimodom. Ako postoji sumnja na PML, odmah treba obaviti snimanje MR-om za dijagnostičke svrhe, a liječenje fingolimodom obustaviti dok se ne isključi PML.

Infekcija humanim papiloma virusom

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su HPV (humani papiloma virus) infekcije, uključujući papilom, displaziju, bradavice i rak povezan s HPV-om tijekom liječenja fingolimodom (vidjeti dio 4.8). Zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda potrebno je razmotriti cijepljenje protiv HPV-a prije započinjanja liječenja fingolimodom uzimajući u obzir preporuke za cijepljenje. Preporučuje se probir na rak, uključujući PAPA test, prema standardu medicinske skrbi.

Makularni edem

Makularni edem sa ili bez simptoma poremećaja vida bio je prijavljen u 0,5% bolesnika liječenih fingolimodom od 0,5 mg, a javljao se uglavnom u prva 3-4 mjeseca terapije (vidjeti dio 4.8). Stoga se preporučuje učiniti oftalmološki pregled 3-4 mjeseca nakon početka terapije. Ako bolesnici prijave smetnje vida u bilo kojem trenutku dok primaju terapiju, treba učiniti pregled fundusa, uključujući makulu.

Kod bolesnika s uveitisom u anamnezi i bolesnika s dijabetesom mellitusom postoji povećani rizik od makularnog edema (vidjeti dio 4.8). Fingolimod nije bio proučavan u bolesnika oboljelih od multiple skleroze s istodobnim dijabetesom mellitusom. Preporučuje se da bolesnici s multiplom sklerozom i istodobnim dijabetesom mellitusom ili uveitisom u anamnezi učine oftalmološki pregled prije početka terapije te da obavljaju redovite kontrolne preglede tijekom liječenja.

Nastavak liječenja u bolesnika s makularnim edemom nije bio ocijenjen. Preporučuje se prekid terapije Gilenymom ako se kod bolesnika razvije makularni edem. Kod odlučivanja o tome treba li nakon povlačenja makularnog edema ponovno započeti terapiju ili ne, treba uzeti u obzir potencijalne koristi i rizike za pojedinog bolesnika.

Oštećenje jetre

Povišeni jetreni enzimi, osobito alanin aminotransaminaza (ALT) ali i gama glutamiltransferaza (GGT) i aspartat transaminaza (AST), zabilježeni su u bolesnika s multiplom sklerozom liječenih fingolimodom. Također su zabilježeni slučajevi akutnog zatajenja jetre koji su zahtijevali transplantaciju jetre i slučajevi klinički značajnog oštećenja jetre. Znakovi oštećenja jetre, uključujući izrazito povišene serumske jetrene enzime i povišeni ukupni bilirubin, pojavili su se već deset dana nakon prve doze, a zabilježeni su i nakon dulje uporabe. U kliničkim ispitivanjima, povišenje ALT u vrijednosti trostruko većoj od gornje granice normale (GGN) ili višoj, javilo se u 8,0% odraslih bolesnika liječenih fingolimodom od 0,5 mg, u usporedbi s 1,9% bolesnika liječenih placebom. Povišenje do vrijednosti peterostruko veće od GGN pojavilo se u 1,8% bolesnika liječenih fingolimodom te u 0,9% bolesnika liječenih placebom. U kliničkim ispitivanjima, terapija fingolimodom bila je prekinuta ako je povišenje bilo veće od peterostruke vrijednosti GGN. Uz ponovnu primjenu lijeka u nekih je bolesnika došlo do ponovnog povišenja jetrenih transaminaza, što ukazuje na povezanost s fingolimodom. U kliničkim ispitivanjima povišenja transaminaza javljalo se u bilo kojem trenutku za vrijeme liječenja, iako ih se većina javila tijekom prvih 12 mjeseci. Razine transaminaza u serumu vratile su se na normalne vrijednosti unutar približno 2 mjeseca nakon prestanka primjene fingolimoda.

Fingolimod nije bio ispitivan u bolesnika s postojećim teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) i ne smije se koristiti u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda, potrebno je odgoditi početak terapije u bolesnika s aktivnim virusnim hepatitisom dok ne dođe do remisije.

Prije početka terapije potreban je recentan (tj. ne stariji od 6 mjeseci) nalaz razine transaminaza i bilirubina. U odsutnosti kliničkih simptoma, jetrene transaminaze i serumski bilirubin treba pratiti u 1., 3., 6., 9. i 12. mjesecu terapije te periodički nakon toga do 2 mjeseca nakon prestanka primjene Gilenye. U nedostatku kliničkih simptoma, ako su jetrene transaminaze više od 3, ali manje od 5 puta više od GGN bez povećanja serumskog bilirubina, potrebno je uspostaviti češće praćenje, uključujući mjerenje serumskog bilirubina i alkalne fosfataze (ALP) kako bi se utvrdilo hoće li doći do daljnjih povećanja i kako bi se utvrdilo je li prisutna neka druga etiologija disfunkcije jetre. Ako su jetrene transaminaze najmanje 5 puta više od GGN ili najmanje 3 puta više od GGN uz bilo kakvo povećanje serumskog bilirubina, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Gilenya. Potrebno je nastaviti s nadzorom funkcije jetre. Ako se razine u serumu vrate u normalu (uključujući otkrivanje nekog drugog uzroka poremećaja funkcije jetre), može se ponovno početi s primjenom Gilenye na temelju pažljive procjene koristi i rizika za bolesnika.

Kod bolesnika koji razviju simptome koji ukazuju na disfunkciju jetre, poput neobjašnjive mučnine, povraćanja, bolova u trbuhu, umora, anoreksije ili žutice i/ili tamne mokraće, potrebno je smjestiti provjeriti jetrene enzime i bilirubin i prekinuti liječenje ako se potvrdi značajno oštećenje jetre. Liječenje se ne smije nastaviti, osim ako se ne utvrdi neka druga vjerojatna etiologija za znakove i simptome oštećenja jetre.

Iako nema podataka prema kojima bi se utvrdilo da bolesnici s prethodnom bolešću jetre imaju povećan rizik nastanka poremećene jetrene funkcije tijekom primjene Gilenye, treba biti oprezan pri upotrebi Gilenye u bolesnika sa značajnom bolešću jetre u anamnezi.

Učinci na krvni tlak

Bolesnici s hipertenzijom koja nije regulirana lijekovima bili su isključeni iz sudjelovanja u kliničkim ispitivanjima prije stavljanja lijeka u promet te se za bolesnike s nereguliranom hipertenzijom indicira poseban oprez ukoliko se liječe Gilenyom.

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze (MS), bolesnici liječeni s 0,5 mg fingolimoda imali su prosječno povećanje sistoličkog tlaka od približno 3 mmHg, a dijastoličkog približno 1 mmHg, što je prvi put uočeno približno mjesec dana nakon početka terapije, a trajalo je s nastavkom liječenja. U dvogodišnjem placebo kontroliranom ispitivanju, hipertenzija je bila prijavljena kao štetan događaj u 6,5% bolesnika liječenih s 0,5 mg fingolimoda te u 3,3% bolesnika liječenih placebo. Stoga je potrebno redovito pratiti krvni tlak za vrijeme liječenja.

Učinci na dišni sustav

Za vrijeme liječenja fingolimodom bila su zamijećena manja, o dozi ovisna smanjenja vrijednosti forsiranog ekspiracijskog volumena (FEV₁) i difuzijskog kapaciteta za ugljični monoksid (DLCO), koja su počela u prvom mjesecu liječenja i nakon toga ostala stabilna. Gilenyu treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškom respiratornom bolešću, plućnom fibrozom i kroničnom opstruktivnom bolešću pluća (vidjeti dio 4.8).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) zabilježeni su uz dozu od 0,5 mg u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Zabilježeni simptomi uključuju iznenadni nastup teške glavobolje, mučninu, povraćanje, promjenu mentalnog stanja, smetnje u vidu i napadaje. Simptomi PRES-a obično su reverzibilni ali mogu se razviti u ishemijski moždani udar ili moždano krvarenje. Odbađanje dijagnoze i liječenja može dovesti do trajnih neuroloških posljedica. Ako se sumnja na PRES, liječenje Gilenyom treba prekinuti.

Prethodno liječenje imunosupresivnim ili imunomodulacijskim terapijama

Nisu provedena ispitivanja za ocjenjivanje djelotvornosti i sigurnosti primjene fingolimoda kada se bolesnici prebacuju s liječenja teriflunomidom, dimetilfumaratom ili alemtuzumabom na liječenje Gilenyom. Kada se bolesnici prebacuju s neke druge terapije koja modificira tijek bolesti na Gilenyu, moraju se razmotriti poluvijek eliminacije i način djelovanja te druge terapije da bi se izbjegao aditivni imunološki učinak te istovremeno minimalizirao rizik od ponovne aktivacije bolesti. Preporučuje se učiniti KKS prije početka liječenja Gilenyom kako bi se provjerilo da su se imunološki učinci prethodne terapije (tj. citopenija) povukli.

Liječenje Gilenyom općenito se može započeti odmah nakon prekida uzimanja interferona ili glatirameracetata.

Za dimetilfumarat razdoblje ispiranja mora biti dostatno za oporavak KKS-a prije nego što započne liječenje Gilenyom.

Zbog dugog poluvijeka eliminacije natalizumaba, eliminacija obično traje do 2-3 mjeseca nakon prekida primjene. Teriflunomid se također sporo eliminira iz plazme. Bez postupka ubrzane eliminacije, klirens teriflunomida iz plazme može trajati od nekoliko mjeseci do 2 godine. Preporučuje se postupak ubrzane eliminacije kako je definiran u sažetku opisa svojstava lijeka za teriflunomid, u suprotnom razdoblje ispiranja ne smije biti kraće od 3,5 mjeseca. Potreban je oprez oko potencijalnih istodobnih imunoloških učinaka kada se bolesnici prebacuju s natalizumaba ili teriflunomida na Gilenyu.

Alemtuzumab ima snažne i produljene imunosupresivne učinke. Budući da je stvarno trajanje tih učinaka nepoznato, ne preporučuje se započeti liječenje Gilenyom nakon alemtuzumaba, osim ako koristi takvog liječenja očito premašuju rizike za pojedinog bolesnika.

Odluku o primjeni produljene istodobne terapije kortikosteroidima treba donijeti nakon pažljivog razmatranja.

Istodobna primjena sa snažnim induktorima CYP450

Kombinaciju fingolimoda i snažnih induktora CYP450 potrebno je oprezno primjenjivati. Istodobna primjena s gospinom travom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Zloćudne bolesti

Kožne zloćudne bolesti

U bolesnika koji primaju Gilenyu prijavljeni su slučajevi bazocelularnog karcinoma i drugih kožnih neoplazmi, uključujući maligni melanom, karcinom pločastih stanica, Kaposijev sarkom i karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pomno pratiti pojavu kožnih lezija, te se preporučuje provesti pregled kože na početku uzimanja lijeka, a zatim svakih 6 do 12 mjeseci prema kliničkoj prosudbi. Ako se otkriju sumnjive lezije, bolesnika treba uputiti dermatologu.

Budući da postoji potencijalni rizik od malignih izraslina kože, bolesnike liječene fingolimodom potrebno je upozoriti da se ne izlažu sunčevoj svjetlosti bez zaštite. Ovi bolesnici ne smiju primiti istodobnu fototerapiju s UV-B zračenjem ili PUVA-fotokemoterapiju.

Limfomi

Bilo je slučajeva limfoma u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Prijavljeni slučajevi bili su heterogeni po prirodi, uglavnom ne-Hodgkinovi limfomi, uključujući i limfome B-stanica i T-stanica. Zabilježeni su slučajevi kožnog T-staničnog limfoma (fungoidna mikoza). Zabilježen je i slučaj limfoma B-stanica pozitivnog na Epstein-Barr virus (EBV) koji je završio smrću. Ako se sumnja na limfom, liječenje treba prekinuti.

Žene reproduktivne dobi

Zbog rizika za fetus fingolimod je kontraindiciran tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju. Prije početka liječenja žene reproduktivne dobi moraju biti informirane o riziku za fetus, moraju imati negativan rezultat testa za trudnoću i moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 2 mjeseca nakon prestanka liječenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6 te informacije koje sadrži informativni paket za liječnike).

Tumefaktivne lezije

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki slučajevi tumefaktivnih lezija povezanih s relapsom multiple skleroze. U slučaju teških relapsa potrebno je napraviti snimku mozga magnetskom rezonancijom (MRI) kako bi se isključile tumefaktivne lezije. Liječnik treba razmotriti prestanak liječenja od slučaja do slučaja uzimajući u obzir individualne koristi i rizike.

Povratak aktivnosti bolesti (povratni tj. „rebound“ učinak) nakon prekida primjene fingolimoda

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su zabilježena teška pogoršanja bolesti u nekih bolesnika koji su prestali uzimati fingolimod. To se općenito uočilo unutar 12 tjedana nakon prekida primjene fingolimoda, ali je također prijavljeno i do 24 tjedna nakon prekida primjene fingolimoda. Stoga je kod prekida primjene fingolimoda potreban oprez. Ako se smatra da je prekid liječenja fingolimodom neophodan, potrebno je uzeti u obzir mogućnost ponovnog javljanja iznimno visoke aktivnosti bolesti i bolesnike treba pratiti u pogledu relevantnih znakova i simptoma te po potrebi započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti „Prekid terapije“ dolje).

Prekid terapije

Ako postoji odluka da se prekine liječenje Gilenyom, potrebno je šestotjedno razdoblje bez terapije, na temelju poluvijeka, da bi se fingolimod uklonio iz cirkulacije (vidjeti dio 5.2). Broj limfocita u većine se bolesnika progresivno vraća u normalni raspon u roku od 1 do 2 mjeseca nakon prekida terapije (vidjeti dio 5.1), iako potpuni oporavak u nekih bolesnika može potrajati puno duže. Početak liječenja nekim drugim lijekom tijekom ovog razdoblja imat će za posljedicu istodobnu ekspoziciju fingolimodu. Upotreba imunosupresiva ubrzo nakon prekida terapije Gilenyom mogla bi dovesti do aditivnog učinka na imunološki sustav pa je stoga potreban oprez.

Prilikom prekida liječenja fingolimodom oprez je potreban i zbog rizika od povratnog učinka (vidjeti „Povratak aktivnosti bolesti (povratni tj. „rebound“ učinak) nakon prekida primjene fingolimoda“ iznad). Ako se prekid liječenja Gilenyom smatra neophodnim, tijekom tog vremena u bolesnika je potrebno pratiti relevantne znakove mogućeg povratnog učinka.

Utjecaj na serološke pretrage

Budući da fingolimod smanjuje broj limfocita u krvi putem preraspodjele u sekundarnim limfoidnim organima, broj limfocita u perifernoj krvi ne može se koristiti za procjenu stanja pojedinačne podskupine limfocita bolesnika liječenog Gilenyom. Za laboratorijske pretrage koje uključuju korištenje cirkulirajućih mononuklearnih stanica potrebna je veća količina krvi zbog smanjenja broja cirkulirajućih limfocita.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika sličan je onom u odraslih i stoga upozorenja i mjere opreza za odrasle također vrijede i za pedijatrijske bolesnike.

Posebno treba paziti na sljedeće kad se Gilenyu propisuje pedijatrijskim bolesnicima:

- Potrebno se pridržavati mjera opreza kod primjene prve doze (vidjeti „Bradikardija“ u prethodnom tekstu). Iste mjere opreza kao za prvu dozu preporučuju se i kod prebacivanja bolesnika s doze od 0,25 mg dnevno na 0,5 mg dnevno.
- U kontroliranom pedijatrijskom ispitivanju D2311 prijavljeni su slučajevi napadaja, anksioznosti, depresivnog raspoloženja i depresije s višom incidencijom u bolesnika liječenih fingolimodom u usporedbi s bolesnicima liječenima interferonom beta-1a. Potreban je oprez u ovoj podskupini populacije (vidjeti „Pedijatrijska populacija“ u dijelu 4.8).
- Zabilježena su blaga izolirana povišenja bilirubina u pedijatrijskih bolesnika koji uzimaju Gilenyu.
- Preporučuje se da pedijatrijski bolesnici dovrše sva cijepljenja u skladu s trenutnim smjernicama za imunizaciju prije započinjanja liječenja Gilenyom (vidjeti „Infekcije“ iznad).
- Dostupni su vrlo ograničeni podaci u djece između 10-12 godina, težine manje od 40 kg ili stupanja razvoja po Tanner-u <2 (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Potreban je oprez u ovim podskupinama zbog vrlo ograničenog znanja dostupnog iz kliničkih ispitivanja.
- Podaci o sigurnosti dugoročne primjene u pedijatrijskih bolesnika nisu dostupni.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapija antineoplastičima, imunomodulatorima ili imunosupresivima

Liječenje antineoplastičima, imunomodulatorima ili imunosupresivima ne smije se provoditi istodobno s Gilenyom zbog rizika od aditivnih učinaka na imunološki sustav (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Potreban je oprez i kod prebacivanja bolesnika s dugodjelujućih terapija s imunološkim učincima kao što su natalizumab, teriflunomid ili mitoksantron (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze istodobno liječenje relapsa kratkotrajnom primjenom kortikosteroida nije bilo povezano s povećanom stopom infekcija.

Cijepljenje

Tijekom i do dva mjeseca nakon terapije Gilenyom cijepljenje bi moglo biti manje učinkovito. Primjena živih atenuiranih cjepiva može predstavljati rizik za razvoj infekcije pa je zbog toga treba izbjegavati (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Lijekovi koji izazivaju bradikardiju

Fingolimod je bio ispitan u kombinaciji s atenololom i diltiazemom. Kada se fingolimod upotrebljavao s atenololom u ispitivanju interakcija u zdravih dobrovoljaca, došlo je do dodatnog smanjenja srčane frekvencije za 15% na početku liječenja fingolimodom, a taj učinak nije bio zamijećen s diltiazemom. Ne smije se započinjati liječenje Gilenyom u bolesnika koji primaju beta blokatore ili druge lijekove koji bi mogli usporiti srčanu frekvenciju, kao što su antiaritmici klase Ia i III, blokatori kalcijevih kanala (poput verapamila ili diltiazema), ivabradin, digoksin, antikolinesteraze ili pilokarpin, zbog mogućih aditivnih učinaka na srčanu frekvenciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ako se u takvih bolesnika razmatra liječenje Gilenyom, treba zatražiti savjet kardiologa oko prebacivanja na lijekove koji ne snižavaju srčanu frekvenciju ili oko odgovarajućeg praćenja za početak liječenja, pri čemu se preporučuje barem praćenje preko noći, ako se ne može prekinuti uzimanje lijeka koji snižava srčanu frekvenciju.

Farmakokinetičke interakcije – utjecaj drugih lijekova na fingolimod

Fingolimod se metabolizira uglavnom putem CYP4F2. Drugi enzimi poput CYP3A4 također mogu doprinijeti njegovom metabolizmu, osobito u slučaju snažne indukcije CYP3A4. Ne očekuje se da bi potentni inhibitori transportnih proteina utjecali na bioraspoloživost fingolimoda. Istodobna primjena fingolimoda s ketokonazolom dovela je do povećanja ekspozicije (AUC) fingolimodu i fingolimodfosfatu od 1,7 puta inhibicijom CYP4F2. Potrebno je postupati oprezno kod primjene lijekova koji mogu inhibirati CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungici, neki makrolidi poput klaritromicina ili telitromicina).

Istodobna primjena karbamazepina 600 mg dvaput na dan u stanju dinamičke ravnoteže i jednokratne doze fingolimoda 2 mg smanjila je AUC fingolimoda i njegovog metabolita za otprilike 40%. Drugi snažni induktori enzima CYP3A4, primjerice rifampicin, fenobarbital, fenitoin, efavirenz i gospina trava mogu smanjiti AUC fingolimoda i njegovog metabolita barem do te mjere. Budući da bi to potencijalno moglo narušiti djelotvornost, potreban je oprez kod njihove istodobne primjene. Istodobna primjena s gospinom travom se, međutim, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije – utjecaj fingolimoda na druge lijekove

Malo je vjerojatno da bi fingolimod stupao u interakcije s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju putem enzima CYP450 ili sa supstratima glavnih transportnih proteina.

Istodobna primjena fingolimoda s ciklosporinom nije uzrokovala nikakvu promjenu u ekspoziciji ciklosporinu ili fingolimodu. Stoga se ne očekuje da bi fingolimod promijenio farmakokinetiku lijekova koji su supstrati CYP3A4.

Istodobna primjena fingolimoda s oralnim kontraceptivima (etinilestradiolom i levonorgestrelom) nije uzrokovala nikakvu promjenu u ekspoziciji oralnom kontraceptivu. Nisu provedena ispitivanja interakcija s oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestagene, međutim, ne očekuje se da bi fingolimod mogao imati učinak na ekspoziciju tim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u žena

Fingolimod je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.3). Stoga, prije početka liječenja u žena reproduktivne dobi mora se imati negativan rezultat testa za trudnoću te je potrebno osigurati savjetovanje o ozbiljnom riziku za fetus. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja te tijekom 2 mjeseca nakon prekida liječenja Gilenyom, budući da po završetku liječenja treba približno 2 mjeseca da se fingolimod eliminiira iz tijela (vidjeti dio 4.4).

Specifične mjere su također uključene i u informativni paket za liječnike. Te se mjere moraju primijeniti prije nego što je fingolimod propisan bolesnici te tijekom liječenja.

Kad se prekida liječenje fingolimodom zbog planiranja trudnoće, potrebno je uzeti u obzir mogući povratak aktivnosti bolesti (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Na temelju iskustva u ljudi, podaci iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na to da je fingolimod povezan s dvostruko povećanim rizikom od većih kongenitalnih malformacija kad se koristi tijekom trudnoće u usporedbi sa stopom uočenom u općoj populaciji (2-3%; EUROCAT).

Sljedeće veće malformacije su najčešće bile prijavljene:

- Urođena bolest srca kao što su atrijski i ventrikularni septalni defekt, Fallotova tetralogija
- Bubrežni poremećaji
- Mišićno-koštani poremećaji

Nema podataka o učincima fingolimoda na trudove i porod.

Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući i gubitak fetusa i oštećenja organa, osobito perzistirajući *truncus arteriosus* i ventrikularni septalni defekt (vidjeti dio 5.3). Nadalje, zna se da je receptor na koji fingolimod djeluje (receptor za sfingozin 1-fosfat) uključen u razvoj krvnih žila tijekom embriogeneze.

Posljedično, fingolimod je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Potrebno je prekinuti primjenu fingolimoda 2 mjeseca prije planiranja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Ako žena zatrudni za vrijeme liječenja, primjena fingolimoda mora se prekinuti. Potrebno je dati medicinski savjet u vezi s rizikom od štetnih učinaka na fetus koji su povezani s liječenjem i potrebno je provesti ultrazvučne preglede.

Dojenje

Fingolimod se izlučuje u mlijeku životinja kod kojih je primjenjivan za vrijeme laktacije (vidjeti dio 5.3). Zbog mogućnosti nastanka ozbiljnih nuspojava na fingolimod u dojenčadi, žene koje uzimaju Gilenyom ne smiju dojiti.

Plodnost

Podaci iz prekliničkih ispitivanja ne ukazuju na to da bi fingolimod mogao biti povezan s povećanim rizikom od smanjene plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fingolimod ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, povremeno se mogu javiti omaglica ili pospanost kada se započinje liječenje. Na početku liječenja Gilenyom preporučuje se promatrati bolesnike kroz razdoblje od 6 sati (vidjeti dio 4.4, Bradiaritmija).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (incidencija $\geq 10\%$) za dozu od 0,5 mg bile se glavobolja (24,5%), povišenje jetrenih enzima (15,2%), proljev (12,6%), kašalj (12,3%), gripa (11,4%), sinusitis (10,9%) i bol u leđima (10,0%).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima te nuspojave proizašle iz spontanijih prijava slučajeva ili slučajeva iz literature u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su u nastavku. Učestalosti su definirane prema sljedećoj podjeli: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem redoslijedu po ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije	
Vrlo često:	Gripa Sinusitis
Često:	Infekcije virusom herpesa Bronhitis Tinea versicolor
Manje često:	Upala pluća
Nepoznato:	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)** Kriptokokne infekcije**
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Često:	Bazocelularni karcinom
Manje često:	Maligni melanom****
Rijetko:	Limfom*** Karcinom pločastih stanica****
Vrlo rijetko:	Kaposijev sarkom****
Nepoznato:	Karcinom Merkelovih stanica***
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često:	Limfopenija Leukopenija
Manje često:	Trombocitopenija
Nepoznato:	Autoimuna hemolitička anemija*** Periferni edem***
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato:	Reakcije preosjetljivosti, uključujući osip, urtikariju i angioedem nakon početka liječenja***
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	Depresija
Manje često:	Depresivno raspoloženje

Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	Glavobolja
Često:	Omaglica Migrena
Manje često	Napadaj
Rijetko:	Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)*
Nepoznato:	Teška pogoršanja bolesti nakon prekida primjene fingolimoda***
Poremećaji oka	
Često:	Zamućen vid
Manje često:	Makularni edem
Srčani poremećaji	
Često:	Bradikardija Atrioventrikularni blok
Vrlo rijetko:	Inverzija T-vala***
Krvožilni poremećaji	
Često:	Hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često:	Kašalj
Često:	Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	Proljev
Manje često:	Mučnina***
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato:	Akutno zatajenje jetre***
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	Ekcem Alopecija Pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često:	Bol u leđima
Često	Mialgija Artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često:	Astenija
Pretrage	
Vrlo često:	Povišenje jetrenih enzima (povišeni alanin transaminaza, gama glutamil transferaza, aspartat transaminaza)
Često:	Smanjena težina*** Povišeni trigliceridi u krvi
Manje često:	Smanjeni broj neutrofila
* Kategorija učestalosti temeljila se na procijenjenoj izloženosti otprilike 10 000 bolesnika fingolimodu u svim kliničkim ispitivanjima.	
** PML i kriptokokne infekcije (uključujući slučajeve kriptokoknog meningitisa) zabilježene su nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).	
*** Nuspojave prema spontanim prijavama i literaturi	
**** Kategorija učestalosti i ocjena rizika temeljile su se na procjeni izloženosti više od 24 000 bolesnika fingolimodu 0,5 mg u svim kliničkim ispitivanjima.	

Opis izabranih nuspojava

Infekcije

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze ukupna stopa infekcija (65,1%) pri dozi od 0,5 mg bila je slična kao i u skupini koja je primala placebo. Međutim, infekcije donjih dišnih puteva, prvenstveno bronhitis te u manjoj mjeri infekcija herpesom i upala pluća, bile su češće u bolesnika liječenih fingolimodom. Neki slučajevi diseminirane infekcije herpesom, uključujući i smrtne slučajeve, zabilježeni su čak i uz dozu od 0,5 mg.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi infekcija oportunističkim virusnim (npr. virusom varicella-zoster [VZV], virusom John Cunningham [JVC] koji uzrokuje progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju, virusom herpes simpleks [HSV]), gljivičnim (npr. kriptokokima, uključujući kriptokokni meningitis) ili bakterijskim (npr. atipičnom mikobakterijom) patogenima, od koji su neki bili fatalni (vidjeti dio 4.4).

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su HPV (humani papiloma virus) infekcije, uključujući papilom, displaziju, bradavice i rak povezan s HPV-om tijekom liječenja fingolimodom (vidjeti dio 4.4). Zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda potrebno je razmotriti cijepljenje protiv HPV-a prije započinjanja liječenja fingolimodom uzimajući u obzir preporuke za cijepljenje. Preporučuje se probir na rak, uključujući PAPA test, prema standardu medicinske skrbi.

Makularni edem

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze makularni edem pojavio se u 0,5% bolesnika liječenih preporučenom dozom od 0,5 mg te u 1,1% bolesnika liječenih višom dozom od 1,25 mg. Većina slučajeva dogodila se u roku od prva 3-4 mjeseca liječenja. Neki su bolesnici imali zamućen vid ili smanjenu vidnu oštrinu, ali drugi su slučajevi bili asimptomatski i dijagnosticirani na redovitom oftalmološkom pregledu. Makularni edem uglavnom se poboljšao ili povukao spontano nakon prekida liječenja. Rizik od ponovne pojave nakon ponovne primjene Gilenye nije bio ocijenjen.

Incidencija makularnog edema povećana je u bolesnika oboljelih od multiple skleroze s uveitisom u anamnezi (17% u onih koji su ranije imali uveitis, u odnosu na 0,6% u onih koji nisu ranije imali uveitis). Gilenya nije bila ispitivana u bolesnika oboljelih od multiple skleroze s istodobno prisutnim dijabetesom mellitusom, koja je povezana s povećanim rizikom od makularnog edema (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s transplantiranim bubregom, u koja su bili uključeni bolesnici oboljeli od dijabetesa mellitusa, liječenje fingolimodom u dozama od 2,5 mg i 5 mg dovelo je do dvostrukog povećanja incidencije makularnog edema.

Bradikardija

Početak liječenja rezultira prolaznim smanjenjem srčane frekvencije, a može biti povezano i s produljenim atrioventrikularnim provođenjem. U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, maksimalno sniženje srčane frekvencije bilo je uočeno unutar 6 sati od početka terapije, uz usporenje srednje vrijednosti srčane frekvencije od 12 do 13 otkucaja u minuti kod fingolimoda 0,5 mg. Srčana frekvencija ispod 40 otkucaja u minuti u odraslih te ispod 50 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika bila je rijetko uočena u bolesnika koji su primali fingolimod 0,5 mg. Prosječna srčana frekvencija se vratila prema početnoj vrijednosti unutar mjesec dana kronične terapije. Bradikardija je općenito bila asimptomatska, ali neki su bolesnici osjetili blage do umjerene simptome, uključujući hipotenziju, omaglicu, umor i/ili palpitacije, a koji su se povukli unutar prva 24 sata od početka terapije (također vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, atrioventrikularni blok prvog stupnja (produljeni PR interval u elektrokardiogramu) bio je uočen nakon početka terapije u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. U kliničkim ispitivanjima u odraslih pojavio se u 4,7% bolesnika koji su primali fingolimod 0,5 mg, u 2,8% bolesnika koji su primali intramuskularni interferon beta-1a te u 1,6% bolesnika koji su primali placebo. Atrioventrikularni blok drugog stupnja bio je uočen u manje od 0,2% odraslih bolesnika koji su primali fingolimod 0,5 mg. Nakon stavljanja lijeka u promet, tijekom 6-satnog razdoblja praćenja nakon prve doze Gilenye uočeni su izolirani slučajevi prolaznog potpunog AV bloka koji se spontano povukao. Bolesnici su se spontano oporavili. Poremećaji u provođenju uočeni kako u kliničkim ispitivanjima tako i nakon stavljanja lijeka u promet obično su bili prolazni, asimptomatski i povukli su se unutar prva 24 sata od početka liječenja. Iako kod većine bolesnika nije bila potrebna liječnička intervencija, jedan je bolesnik koji je uzimao fingolimod 0,5 mg primio izoprenalin zbog asimptomatskog atrioventrikularnog bloka drugog stupnja tipa Mobitz I.

Nakon stavljanja lijeka u promet, unutar 24 sata od prve doze javili su se izolirani događaji odgođenog nastupa, koji su uključivali prolaznu asistoliju i neobjašnjenu smrt. Ti su slučajevi nejasni zbog konkomitatnih lijekova i/ili bolesti koja je od ranije postojala. Povezanost tih događaja s Gilenyom nije sigurna.

Krvni tlak

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, fingolimod 0,5 mg je bio povezan s prosječnim povišenjem sistoličkog tlaka od približno 3 mmHg te dijastoličkog tlaka od približno 1 mmHg, koje se pojavilo približno mjesec dana nakon početka liječenja. To je povišenje trajalo i s nastavkom liječenja. Hipertenzija je bila prijavljena u 6,5% bolesnika koji su primali fingolimod od 0,5 mg i u 3,3% bolesnika koji su primali placebo. Nakon stavljanja lijeka u promet, unutar prvog mjeseca od početka liječenja te prvog dana liječenja, bilo je prijavljenih slučajeva hipertenzije koji mogu zahtijevati liječenje antihipertenzivima ili prekid uzimanja Gilenye (vidjeti također dio 4.4, Učinci na krvni tlak).

Jetrena funkcija

Povišenje razine jetrenih enzima zabilježeno je u odraslih i pedijatrijskih bolesnika oboljelih od multiple skleroze liječenih Gilenyom. U kliničkim ispitivanjima u 8,0% odnosno 1,8% odraslih bolesnika liječenih fingolimodom 0,5 mg pojavilo se asimptomatsko povišenje razine ALT u serumu od $\geq 3 \times$ GGN (gornje granice normale), odnosno $\geq 5 \times$ GGN. Nakon ponovne primjene u nekih je bolesnika došlo do ponovnog povišenja jetrenih transaminaza, što ukazuje na povezanost s lijekom. U kliničkim ispitivanjima, povišenja transaminaza događala su se u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, iako se većina dogodila tijekom prvih 12 mjeseci liječenja. Razine ALT vratile su se na normalu unutar približno 2 mjeseca nakon prekida liječenja. U malog broja bolesnika (N=10 na 1,25 mg i N=2 na 0,5 mg) kod kojih je došlo do povišenja ALT $\geq 5 \times$ GGN, a koji su nastavili liječenje fingolimodom, razine ALT vratile su se u normalu unutar približno 5 mjeseci (vidjeti također dio 4.4, Funkcija jetre).

Poremećaji živčanog sustava

U kliničkim ispitivanjima, u bolesnika liječenih fingolimodom u višim dozama (1,25 ili 5,0 mg), javili su se rijetki događaji koji uključuju živčani sustav, uključujući ishemijske i hemoragijske moždane udare i atipične neurološke poremećaje kao što su događaji nalik akutnom diseminiranom encefalomijelitisu (ADEM).

Uz primjenu fingolimoda, u kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi napadaja, uključujući status epilepticus.

Poremećaji krvnih žila

Pojavili su se rijetki slučajevi periferne arterijske okluzivne bolesti u bolesnika liječenih fingolimodom u višim dozama (1,25 mg).

Dišni sustav

Manja, o dozi ovisna smanjenja vrijednosti forsiranog ekspiracijskog volumena (FEV₁) i difuzijskog kapaciteta pluća za ugljični monoksid (DLCO) bila su zamijećena kod primjene Gilenye u prvom mjesecu liječenja, nakon čega su ostala stabilna. U 24. mjesecu, smanjenje od početnih vrijednosti u postotku predviđenog FEV₁ iznosilo je 2,7% za fingolimod 0,5 mg te 1,2% za placebo, a nakon prekida liječenja više nije bilo te razlike. Za DLCO, smanjenje u 24. mjesecu iznosilo je 3,3% za fingolimod 0,5 mg i 2,7% za placebo (vidjeti također dio 4.4, Učinci na dišni sustav).

Limfomi

Bilo je slučajeva limfoma različitih vrsta, u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući i slučaj limfoma B-stanica pozitivnog na Epstein-Barr virus (EBV) koji je završio smrću. Incidencija slučajeva ne-Hodgkinovog limfoma (B-stanica i T-stanica) bila je veća u kliničkim ispitivanjima od očekivane incidencije u općoj populaciji. Zabilježeni su i slučajevi limfoma T-stanica u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući slučajeve kožnog T-staničnog limfoma (fungoidna mikoza) (vidjeti također dio 4.4, Zloćudne bolesti).

Hemofagocitni sindrom

Vrlo rijetki slučajevi hemofagocitnog sindroma (HFS) sa smrtnim ishodom zabilježeni su u bolesnika liječenih fingolimodom u prisustvu infekcije. HPS je rijetka bolest koja se može javiti uz infekcije, imunosupresiju i razne autoimune bolesti.

Pedijatrijska populacija

U kontroliranom pedijatrijskom ispitivanju D2311 (vidjeti dio 5.1) sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika (10 do ispod 18 godina starosti) koji su primali 0,25 mg ili 0,5 mg fingolimoda dnevno ukupno je bio sličan onom u odraslih bolesnika. Ipak, u ispitivanju je uočeno više neuroloških i psihijatrijskih poremećaja. U ovoj podskupini potreban je oprez zbog vrlo ograničenog znanja dostupnog iz kliničkog ispitivanja.

U pedijatrijskom ispitivanju napadaji su prijavljeni u 5,6% bolesnika liječenih fingolimodom te u 0,9% bolesnika liječenih interferonom beta-1a.

Poznato je da se depresija i anksioznost javljaju s povećanom učestalošću u populaciji oboljeloj od multiple skleroze. Depresija i anksioznost također su prijavljene u pedijatrijskih bolesnika liječenih fingolimodom.

Zabilježena su blaga izolirana povišenja bilirubina u pedijatrijskih bolesnika koji uzimaju fingolimod.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Pojedinačne doze do 80 puta veće od preporučene doze (0,5 mg) zdravi odrasli dobrovoljci su dobro podnosili. Pri 40 mg, 5 od 6 ispitanika prijavilo je blago stezanje ili osjećaj nelagode u prsištu, koja je bila klinički u skladu s reaktivnošću malih dišnih puteva.

Fingolimod može izazvati bradikardiju na početku liječenja. Usporavanje srčane frekvencije obično započinje u roku od jednog sata od prve doze, a maksimum doseže u roku od 6 sati. Negativni kronotropni učinak Gilenye traje i nakon 6 sati i progresivno se ublažava tijekom narednih dana liječenja (vidjeti dio 4.4 za pojedinosti). Bilo je izvješća o usporenom atrioventrikularnom provođenju, s izoliranim slučajevima prolaznog potpunog AV bloka koji se spontano povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ako prekomjerna doza predstavlja prvo izlaganje lijeku Gilenya, važno je pratiti bolesnike s kontinuiranim („u stvarnom vremenu“) EKG-om i mjerenjima srčane frekvencije i krvnog tlaka svakog sata, najmanje tijekom prvih 6 sati (vidjeti dio 4.4).

Uz to, ako je nakon 6 sati srčana frekvencija <45 otkucaja u min u odraslih, <55 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 i više godina ili <60 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 godina do ispod 12 godina ili ako EKG 6 sati nakon prve doze pokazuje AV blok drugog ili višeg stupnja, ili ako pokazuje QTc interval ≥ 500 msec, praćenje treba produžiti barem preko noći i do povlačenja simptoma. Pojava AV bloka trećeg stupnja u bilo kojem trenutku također je povod za produženo praćenje, uključujući i praćenje preko noći.

Niti dijaliza ni plazmafereza ne dovode do uklanjanja fingolimoda iz tijela.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA27

Mehanizam djelovanja

Fingolimod je modulator sfingozin 1-fosfat receptora. Fingolimod se metabolizira pomoću sfingozin kinaze u aktivni metabolit fingolimodfosfat. Fingolimodfosfat se pri niskim nanomolarnim koncentracijama veže za sfingozin 1-fosfat (S1P) receptor 1 smješten na limfocitima te lako prelazi krvno-moždanu barijeru da bi se vezao za S1P receptor 1 smješten na živčanim stanicama u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Djelujući kao funkcionalni antagonist receptora S1P na limfocitima, fingolimodfosfat blokira sposobnost limfocita da napuste limfne čvorove te tako dovodi do preraspodjele, a ne do deplecije limfocita. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su da ova preraspodjela smanjuje infiltraciju patogenih limfocita, uključujući pro-upalne Th17 stanice u SŽS, gdje bi one bile uključene u razvoj upale živaca i oštećenje živčanog tkiva. Ispitivanja provedena na životinjama i *in vitro* pokusi ukazuju da bi fingolimod mogao djelovati i putem interakcije s S1P receptorima na živčanim stanicama.

Farmakodinamički učinci

U roku od 4 do 6 sati nakon prve doze fingolimoda od 0,5 mg, broj limfocita se smanjuje na približno 75% od početne vrijednosti u perifernoj krvi. Uz nastavak svakodnevnog doziranja, broj limfocita nastavlja se smanjivati tijekom razdoblja od dva tjedna te se postiže minimalni broj od približno 500 stanica po mikrolitru ili približno 30% od početne vrijednosti. Osamnaest posto bolesnika postiglo je minimalan broj od manje od 200 stanica po mikrolitru barem u jednom navratu. Niski broj limfocita održava se kroničnim dnevnim doziranjem. Većina T i B limfocita redovito putuje kroz limfoidne organe i fingolimod uglavnom utječe na te stanice. Približno 15-20% T limfocita ima fenotip efektorskih memorijskih stanica, koje su važne za periferni imunološki nadzor. Budući da ta podskupina limfocita obično ne putuje u limfoidne organe, fingolimod na njih ne utječe. Povećanje broja perifernih limfocita vidljivo je unutar nekoliko dana nakon prestanka terapije fingolimodom i normalne se vrijednosti obično dosežu unutar mjesec do dva. Kronično doziranje fingolimodom dovodi do blagog smanjenja u broju neutrofila na približno 80% od početne vrijednosti. Fingolimod ne utječe na monocite.

Fingolimod uzrokuje prolazno sniženje srčane frekvencije i usporenje atrioventrikularnog provođenja na početku terapije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Maksimalno sniženje srčane frekvencije vidi se unutar 6 sati nakon uzimanja doze, pri čemu se 70% negativnog kronotropnog učinka postiže prvog dana. S nastavkom primjene srčana frekvencija se vraća na početnu vrijednost unutar mjesec dana. Sniženje srčane frekvencije uzrokovano fingolimodom može se liječiti parenteralnim dozama atropina ili izoprenalina. Pokazalo se i da inhalirani salmeterol ima skromni pozitivan kronotropni učinak. U početku terapije fingolimodom dolazi do povećanja broja preuranjenih atrijskih kontrakcija, ali nema povećane stope fibrilacije/undulacije atrijskih kontrakcija, ventrikularnih aritmija ili ektopije. Terapija fingolimodom nije povezana sa smanjenjem minutnog volumena srca. Fingolimod ne utječe na odgovor srca na podražaj autonomnog živčanog sustava, uključujući varijacije srčane frekvencije tijekom dana i odgovor na tjelovježbu.

S1P4 bi mogao djelomično doprinositi učinku, ali nije glavni receptor odgovoran za limfoidnu depleciju. Mehanizam djelovanja bradikardije i vazokonstrikcije ispitan je također *in vitro* u zamoraca i izoliranoj aorti i koronarnoj arteriji kunića. Zaključeno je da bi bradikardija mogla biti posredovana prvenstveno aktivacijom ulazno-ispravljačkog kalijeveg kanala (engl. *inward-rectifying potassium channel*) ili ulazno-ispravljačkog K⁺ kanala aktiviranog G-proteinom (engl. *G-protein activated inwardly rectifying K⁺ channel*) (IKACH / GIRK) te se čini da je vazokonstrikcija posredovana Rho kinazom i mehanizmom koji ovisi o kalcijumu.

Terapija fingolimodom s jednom ili višekratnim dozama od 0,5 i 1,25 mg kroz dva tjedna nije povezana s uočljivim povećanjem u otporu dišnih puteva mjereno s FEV₁ i forsiranim ekspiracijskim protokom (FEF) 25-75. Međutim, jednokratne doze fingolimoda ≥ 5 mg (10 puta veće od preporučene doze) povezane su s povećanjem otpora u dišnim putovima ovisnim o dozi. Terapija fingolimodom s višekratnim dozama od 0,5, 1,25 ili 5 mg nije povezana s poremećenom oksigenacijom ili desaturacijom kisikom uz tjelovježbu ili povećanjem reaktivnosti dišnih putova na metakolin. Ispitanici koji primaju terapiju fingolimodom imaju normalan bronhodilatacijski odgovor na inhalirane beta-agoniste.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost fingolimoda dokazana je u dva ispitivanja u kojima su se ocjenjivale doze fingolimoda od 0,5 mg i 1,25 mg jednom dnevno u odraslih bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (RRMS). Oba su ispitivanja uključivala odrasle bolesnike koji su doživjeli ≥ 2 relapsa u prethodne 2 godine ili ≥ 1 relapsa tijekom prethodne godine. Zbroj bodova na proširenoj ljestvici statusa onesposobljenosti (EDSS; od engl. *Expanded Disability Status Score*) iznosio je između 0 i 5,5. Treće ispitivanje koje je bilo usmjereno na istu odraslu bolesničku populaciju dovršeno je nakon registracije Gilenye.

Ispitivanje D2301 (FREEDOMS) bilo je dvogodišnje randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III provedeno na 1272 bolesnika (n=425 na 0,5 mg, 429 na 1,25 mg, 418 na placebo). Medijani vrijednosti za početne karakteristike bili su: dob 37 godina, trajanje bolesti 6,7 godina te EDSS 2,0. Rezultati su prikazani u Tablici 1. Nije bilo značajnih razlika između doze od 0,5 mg i doze od 1,25 mg s obzirom na bilo koju mjeru ishoda.

Tablica 1 Ispitivanje D2301 (FREEDOMS): glavni rezultati

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliničke mjere ishoda		
Godišnja stopa relapsa (primarna mjera ishoda)	0,18**	0,40
Postotak bolesnika bez relapsa nakon 24 mjeseca	70% **	46%
Udio bolesnika s napredovanjem onesposobljenosti potvrđenim nakon 3 mjeseca†	17%	24%
Omjer hazarda (95%-tni CI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
Mjere ishoda definirane magnetskom rezonancijom		
Medijan (srednja vrijednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tijekom 24 mjeseca	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Medijan (srednja vrijednost) broja lezija pojačanih gadolinijevim (Gd) kontrastnim sredstvom u 24. mjesecu	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Medijan (srednja vrijednost) % promjene u volumenu mozga tijekom 24 mjeseca	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Napredovanje onesposobljenosti definirano kao povećanje od 1 boda na EDSS-u potvrđeno nakon 3 mjeseca		
** p<0,001, *p<0,05 u usporedbi s placebom		
Sve analize kliničkih mjera ishoda temeljile su se na podacima namjere liječenja (<i>intent-to-treat</i> analiza). Analize MR koristile su podatke koji su se mogli ocjenjivati.		

Bolesnici koji su dovršili 24-mjesečno osnovno ispitivanje FREEDOMS mogli su se uključiti u produžetak ispitivanja s maskiranom dozom (D2301E1) i primati fingolimod. Ukupno se uključilo 920 bolesnika (n=331 koji su nastavili primati 0,5 mg, 289 koji su nastavili primati 1,25 mg, 155 koji su prešli s placeba na dozu od 0,5 mg te 145 koji su prešli s placeba na dozu od 1,25 mg). Nakon 12 mjeseci (36. mjesec), 856 bolesnika (93%) bilo je još uvijek uključeno. Između 24. i 36. mjeseca godišnja stopa relapsa (ARR, engl. *annualised relapse rate*) za bolesnike koji su primali 0,5 mg fingolimoda u osnovnom ispitivanju i nastavili primati 0,5 mg bila je 0,17 (0,21 u osnovnom ispitivanju). ARR za bolesnike koji su prešli s placeba na 0,5 mg fingolimoda bio je 0,22 (0,42 u osnovnom ispitivanju).

Usporedivi rezultati dobiveni su u repliciranom dvogodišnjem, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III s fingolimodom provedenom na 1083 bolesnika (n=358 na 0,5 mg, 370 na 1,25 mg, 355 na placebo) s RRMS-om (D2309; FREEDOMS 2). Medijani vrijednosti za početne karakteristike bili su: dob 41 godina, trajanje bolesti 8,9 godina te EDSS 2,5.

Tablica 2 Ispitivanje D2309 (FREEDOMS 2): Glavni rezultati

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliničke mjere ishoda		
Godišnja stopa relapsa (primarna mjera ishoda)	0,21**	0,40
Postotak bolesnika bez relapsa nakon 24 mjeseca	71,5% **	52,7%
Udio bolesnika s napredovanjem onesposobljenosti potvrđenim nakon 3 mjeseca† Omjer hazarda (95%-tni CI)	25% 0,83 (0,61, 1,12)	29%
Mjere ishoda definirane magnetskom rezonancijom		
Medijan (srednja vrijednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tijekom 24 mjeseca	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Medijan (srednja vrijednost) broja lezija pojačanih gadolinijevim (Gd) kontrastnim sredstvom nakon 24 mjeseca	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Medijan (srednja vrijednost) % promjene u volumenu mozga tijekom 24 mjeseca	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Napredovanje onesposobljenosti definirano kao povećanje od 1 boda na EDSS-u potvrđeno 3 mjeseca kasnije ** p<0,001 u usporedbi s placebom Sve analize kliničkih mjera ishoda temeljile su se na podacima namjere liječenja (<i>intent-to-treat</i> analiza). Analize MR koristile su podatke koji su se mogli ocjenjivati.		

Ispitivanje D2302 (TRANSFORMS) bilo je jednogodišnje, dvostruko slijepo, dvostruko maskirano ispitivanje faze III s aktivnom kontrolom (interferon beta-1a), provedeno na 1280 bolesnika (n=429 na 0,5 mg, 420 na 1,25 mg, 431 na interferonu beta-1a, 30 µg intramuskularnom injekcijom jedanput tjedno). Medijani vrijednosti za početne karakteristike bili su: dob 36 godina, trajanje bolesti 5,9 godina te EDSS 2,0. Rezultati su prikazani u Tablici 3. Nije bilo značajnih razlika između doze od 0,5 mg i doze od 1,25 mg s obzirom na mjere ishoda ispitivanja.

Tablica 3 Ispitivanje D2302 (TRANSFORMS): glavni rezultati

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta- 1a, 30 µg
Kliničke mjere ishoda		
Godišnja stopa relapsa (primarna mjera ishoda)	0,16**	0,33
Postotak bolesnika bez relapsa nakon 12 mjeseci	83%**	71%
Udio bolesnika s napredovanjem onesposobljenosti potvrđenim nakon 3 mjeseca†	6%	8%
Omjer hazarda (95%-tni CI)	0,71 (0,42, 1,21)	
Mjere ishoda definirane magnetskom rezonancijom		
Medijan (srednja vrijednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tijekom 12 mjeseci	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Medijan (srednja vrijednost) broja lezija pojačanih gadolinijevim (Gd) kontrastnim sredstvom nakon 12 mjeseci	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Medijan (srednja vrijednost) % promjene u volumenu mozga tijekom 12 mjeseci	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Napredovanje onesposobljenosti definirano kao povećanje od 1 boda na EDSS-u potvrđeno nakon 3 mjeseca		
* p<0,01, ** p<0,001, u usporedbi s interferonom beta-1a		
Sve analize kliničkih mjera ishoda temeljile su se na podacima namjere liječenja (<i>intent-to-treat</i> analiza). Analize MRI koristile su podatke koji su se mogli ocjenjivati.		

Bolesnici koji su dovršili 12-mjesečno osnovno ispitivanje TRANSFORMS mogli su se uključiti u produžetak ispitivanja s maskiranom dozom (D2302E1) i primati fingolimod. Ukupno se uključilo 1030 bolesnika, međutim, 3 od tih bolesnika nije primalo terapiju (n=356 koji su nastavili primati 0,5 mg, 330 koji su nastavili primati 1,25 mg, 167 koji su prešli s interferona beta-1a na 0,5 mg i 174 koji su prešli s interferona beta-1a na 1,25 mg). Nakon 12 mjeseci (24. mjesec), 882 bolesnika (86%) još uvijek je bilo uključeno. Između 12. i 24. mjeseca, ARR za bolesnike koji su primali 0,5 mg fingolimoda u osnovnom ispitivanju i koji su ostali na dozi od 0,5 mg bio je 0,20 (0,19 u osnovnom ispitivanju). ARR za bolesnike koji su prešli s interferona beta-1a na 0,5 mg fingolimoda bio je 0,33 (0,48 u osnovnom ispitivanju).

Objedinjeni rezultati ispitivanja D2301 i D2302 pokazali su dosljedno i statistički značajno smanjenje godišnje stope relapsa u usporedbi s lijekom usporedbe u podskupinama definiranim prema spolu, dobi, prethodnoj terapiji za multiplu sklerozu, aktivnosti bolesti ili razinama onesposobljenosti na početku.

Daljnje analize podataka iz kliničkih ispitivanja pokazuju dosljedne učinke terapije u visoko aktivnim podskupinama bolesnika s relapsno-remitirajućim oblikom multiple skleroze.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost doze od 0,25 mg ili 0,5 mg jedanput na dan (doza izabrana na osnovu tjelesne težine i mjerenja izloženosti) utvrđene su u pedijatrijskih bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom u dobi od 10 do <18 godina.

Ispitivanje D2311 (PARADIGMS) bilo je dvostruko slijepo ispitivanje s dvostrukim placebom i aktivnom kontrolom, te fleksibilnim trajanjem do 24 mjeseca, s 215 bolesnika u dobi od 10 do <18 godina starosti (n=107 koji su primali fingolimod, 108 koji su primali interferon beta-1a 30 µg intramuskularnom injekcijom jednom tjedno).

Medijani vrijednosti za početne karakteristike bili su: dob od 16 godina, medijan trajanja bolesti 1,5 godina te EDSS zbroj bodova 1,5. Većina bolesnika je bila s Tanner stupnjem 2 ili višim i imali su >40 kg (95,3%). Sveukupno, 180 (84%) bolesnika dovršilo je osnovnu fazu s ispitivanim lijekom (n=99 [92,5%] s fingolimodom, 81 [75%] s interferonom beta-1a). Rezultati ishoda prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4 Ispitivanje D2311 (PARADIGMS): glavni rezultati

	Fingolimod 0,25 mg ili 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 µg
Kliničke mjere ishoda	N=107	N=107 [#]
Anualizirana stopa relapsa (primarna mjera ishoda)	0,122**	0,675
Postotak bolesnika bez relapsa nakon 24 mjeseca	85,7**	38,8
Mjere ishoda definirane magnetskom rezonancijom		
Anualizirana stopa broja novih ili novo povećavajućih T2 lezija	n=106	n=102
Prilagođena srednja vrijednost	4 393**	9 269
Broj lezija pojačanih gadolinijevim (Gd) kontrastnim sredstvom po snimanju do 24. mjeseca	n=106	n=101
Prilagođena srednja vrijednost	0,436**	1,282
Anualizirana stopa atrofije mozga od početne vrijednosti do 24. mjeseca	n=96	n=89
Srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata	-0,48*	-0,80
#	Jedan bolesnik koji je bio randomiziran da primi interferon beta-1a intramuskularnom injekcijom nije mogao progutati „dvostruki placebo” lijek te je prekinuo ispitivanje. Bolesnik je isključen iz potpunog skupa podataka za analizu i skupa za sigurnosnu analizu.	
*	p<0,05, ** p<0,001, u usporedbi s interferonom beta-1a.	
	Sve analize kliničkih mjera ishoda provedene su na potpunom skupu podataka za analizu.	

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički podaci dobiveni su od zdravih odraslih dobrovoljaca, odraslih bolesnika s transplantiranim bubregom i odraslih bolesnika s multiplom sklerozom.

Farmakološki aktivni metabolit odgovoran za djelotvornost je fingolimodfosfat.

Apsorpcija

Apsorpcija fingolimoda je spora (t_{max} 12-16 sati) i opsežna ($\geq 85\%$). Apsolutna peroralna bioraspoloživost iznosi 93% (95%-tni interval pouzdanosti: 79-111%). Koncentracije u krvi u stanju dinamičke ravnoteže dosežu se u roku od 1 ili 2 mjeseca uz primjenu jednom dnevno, a koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže približno je 10 puta veća nego kod inicijalne doze.

Unos hrane ne mijenja C_{max} ili ekspoziciju (AUC) fingolimodu. C_{max} fingolimodfosfata bio je blago snižen za 34%, ali AUC je bio nepromijenjen. Stoga se Gilenya može uzimati bez obzira na obroke (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Fingolimod se velikim dijelom distribuira u crvene krvne stanice, s udjelom u krvnim stanicama od 86%. Unos fingolimodfosfata u krvne stanice iznosi $<17\%$. Fingolimod i fingolimodfosfat u velikoj mjeri vežu se za proteine plazme ($>99\%$).

Fingolimod se ekstenzivno distribuira u tjelesna tkiva, s volumenom distribucije od približno 1200 ± 260 litara. Ispitivanje provedeno na četiri zdrava ispitanika koji su primili jednokratnu intravensku dozu radiooznačenog analoga fingolimoda pokazalo je da fingolimod prodire u mozak. U ispitivanju s 13 muških bolesnika oboljelih od multiple skleroze koji su primali fingolimod 0,5 mg/dan, srednja količina fingolimoda (i fingolimod fosfata) u ejakulatu, u stanju dinamičke ravnoteže, bila je otprilike 10 000 puta manja od primijenjene peroralne doze (0,5 mg).

Biotransformacija

Fingolimod se u ljudi transformira reverzibilnom stereoselektivnom fosforilacijom u farmakološki aktivni (S)-enantiomer fingolimodfosfata. Fingolimod se eliminira oksidativnom biotransformacijom kataliziranom uglavnom putem CYP4F2 i moguće drugim izoenzimima, a zatim degradacijom sličnoj onoj kod masnih kiselina u inaktivne metabolite. Također je zabilježena formacija farmakološki inaktivnih nepolarnih ceramidnih analoga fingolimoda. Glavni enzim uključen u metabolizam fingolimoda je djelomično identificiran i može biti ili CYP4F2 ili CYP3A4.

Nakon jednokratne peroralne primjene [^{14}C] fingolimoda, glavne komponente u krvi povezane s fingolimodom, procijenjene prema njihovom doprinosu AUC-u do 34 dana nakon doze ukupnih radiooznačenih komponenti, sam su fingolimod (23%), fingolimodfosfat (10%) i inaktivni metaboliti (M3 metabolit karboksilne kiseline (8%), M29 ceramidni metabolit (9%) i M30 ceramidni metabolit (7%)).

Eliminacija

Klirens fingolimoda iz krvi iznosi $6,3 \pm 2,3$ l/h, a prosječni prividni terminalni poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) je 6-9 dana. Razine fingolimoda i fingolimodfosfata u krvi opadaju paralelno u terminalnoj fazi, što dovodi do sličnog poluvijeka za obje komponente.

Nakon peroralne primjene, oko 81% doze polako se izlučuje u mokraći u obliku inaktivnih metabolita. Fingolimod i fingolimodfosfat ne izlučuju se nepromijenjeni u mokraći nego su glavne komponente u fecesu, svaki u količini manjoj od 2,5% doze. Nakon 34 dana, izluči se 89% primijenjene doze.

Linearnost

Koncentracije fingolimoda i fingolimodfosfata povećavaju se proporcionalno visini doze nakon višestrukih doza od 0,5 mg ili 1,25 mg jednom dnevno.

Karakteristike u specifičnim skupinama bolesnika

Spol, etnička pripadnost i oštećenje bubrega

Farmakokinetika fingolimoda i fingolimodfosfata ne razlikuju se u muškaraca i žena, u bolesnika različitog etničkog podrijetla ili u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

U ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A, B, i C) nije bila zamijećena nikakva promjena u C_{max} fingolimoda, ali AUC fingolimoda bio je povišen za 12%, 44%, odnosno 103%. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C), C_{max} fingolimodfosfata bio je smanjen za 22%, a AUC nije bio znatno promijenjen. Farmakokinetika fingolimodfosfata nije bila ocjenjivana u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Prividni poluvijek eliminacije fingolimoda je nepromijenjen u ispitanika s blagim oštećenjem jetre, ali je produljen za oko 50% u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre.

Fingolimod se ne smije upotrebljavati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.3). Fingolimod treba uvoditi oprezno u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Starija populacija

Kliničko iskustvo i farmakokinetičke informacije u bolesnika starijih od 65 su ograničeni. Gilenyu treba upotrebljavati oprezno u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika (10 godina i više) koncentracije fingolimodfosfata povećavaju se očito proporcionalno dozi između 0,25 mg i 0,5 mg.

Koncentracija fingolimodfosfata u stanju dinamičke ravnoteže je otprilike 25% niža u pedijatrijskih bolesnika (10 godina i više) nakon primjene fingolimoda od 0,25 mg ili 0,5 mg dnevno u odnosu na koncentraciju u odraslih bolesnika liječenih fingolimodom od 0,5 mg jednom dnevno.

Nema dostupnih podataka u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički sigurnosni profil fingolimoda bio je procijenjen kod miševa, štakora, pasa i majmuna. Glavni ciljni organi bili su limfoidni sustav (limfopenija i limfoidna atrofija), pluća (povećana težina, hipertrofija glatkih mišića na spoju bronha i alveola) i srce (negativni kronotropni učinak, povećanje krvnog tlaka, perivaskularne promjene i degeneracija miokarda) kod nekoliko životinjskih vrsta; krvne žile (vaskulopatija) bile su zahvaćene samo u štakora pri dozama od 0,15 mg/kg i višim u dvogodišnjem ispitivanju, što predstavlja približno četverostruko veću vrijednost u odnosu na sistemsku ekspoziciju (AUC) kod ljudi pri svakodnevnoj dozi od 0,5 mg.

Nisu bili zamijećeni dokazi karcinogenosti u dvogodišnjem biološkom testiranju u štakora, uz peroralne doze fingolimoda do maksimalne tolerirane doze od 2,5 mg/kg, što predstavlja približno 50-erostruko veću vrijednost u odnosu na sistemsku izloženost (AUC) kod ljudi pri dozi od 0,5 mg. Međutim, u dvogodišnjem ispitivanju na miševima, povećana incidencija malignog limfoma bila je uočena pri dozama od 0,25 mg/kg i višim, što predstavlja približno šesterostruko veću vrijednost u odnosu na sistemsku izloženost (AUC) kod ljudi pri dnevnoj dozi od 0,5 mg.

Fingolimod nije bio mutagen niti klastogen u ispitivanjima na životinjama.

Fingolimod nije imao nikakav učinak na broj ili pokretljivost spermija niti na plodnost u mužjaka i ženki štakora do najveće ispitivane doze (10 mg/kg), što predstavlja približno 150-erostruko veću vrijednost u odnosu na sistemsku izloženost (AUC) kod ljudi pri dnevnoj dozi od 0,5 mg.

Fingolimod je bio teratogen u štakora u dozama od 0,1 mg/kg ili višim. Izloženost lijeku u toj dozi u štakora bila je slična onoj u bolesnika na terapijskoj dozi (0,5 mg). Najčešće fetalne visceralne malformacije uključivale su perzistirajući *truncus arteriosus* i defekt ventrikularnog septuma. Teratogeni potencijal u kunića nije mogao u potpunosti biti procijenjen, međutim, povećani mortalitet embrija i fetusa bio je uočen pri dozama od 1,5 mg/kg i višim, a smanjenje broja fetusa koji mogu preživjeti, kao i poremećaj rasta fetusa bili su zamijećeni pri dozama od 5 mg/kg. Izloženost lijeku u tim dozama u kunića bila je slična onoj u bolesnika.

U štakora, preživljenje mladunčadi F1 generacije bilo je smanjeno u ranom poslijeporođajnom razdoblju, pri dozama koje nisu uzrokovale maternalnu toksičnost. Međutim, liječenje fingolimodom nije utjecalo na tjelesnu težinu, razvoj, ponašanje i plodnost F1 generacije.

Fingolimod se izlučivao u mlijeku liječenih životinja tijekom laktacije u koncentracijama koje su za 2 do 3 puta više od onih koje se mogu naći u majčinoj plazmi. Fingolimod i njegovi metaboliti prešli su placentarnu barijeru u skotnih kunića.

Ispitivanja u juvenilnih životina

Rezultati iz dva ispitivanja toksičnosti u juvenilnih štakora pokazali su slab učinka na neurobihevioralni odgovor, zakašnjelo spolno sazrijevanje i smanjeni imunološki odgovor na ponovljene stimulacije KLH-om (engl. *Keyhole Limpet Haemocyanin*), što se nije smatralo štetnim. Sveukupno gledano, učinci fingolimoda u juvenilnih životinja bili su usporedivi s onima u odraslih štakora kod sličnih razina doze, s iznimkom u promjenama u mineralnoj gustoći kostiju i neurobihevioralnom oštećenju (smanjen odgovor u testu prestrašenosti na zvučni podražaj, engl. *auditory startle response*) u dozi od 1,5 mg/kg i više u juvenilnih životinja i odsutnosti hipertrofije glatkih mišića u plućima juvenilnih štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Gilenya 0,25 mg tvrde kapsule

Sadržaj kapsule

manitol
hidroksipropilceluloza
hidroksipropilbetadeks
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
žuti željezov oksid (E172)

Tinta za označavanje

šelak (E904)
crni željezov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)
amonijak, koncentrirana otopina (E527)

Gilenya 0,5 mg tvrde kapsule

Sadržaj kapsule

manitol
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
žuti željezov oksid (E172)

Tinta za označavanje

šelak (E904)
etanol, dehidrirani
izopropilni alkohol
butilni alkohol
propilenglikol (E1520)
voda, pročišćena
amonijak, koncentrirana otopina (E527)
kalijev hidroksid
crni željezov oksid (E172)
žuti željezov oksid (E172)
titanijev dioksid (E171)
dimetikon

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Gilenya 0,25 mg tvrde kapsule

2 godine

Gilenya 0,5 mg tvrde kapsule

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Gilenya 0,25 mg tvrde kapsule

PVC/PVDC/aluminij blister pakiranja koja sadrže 7 ili 28 tvrdih kapsula.
PVC/PVDC/aluminij perforirani blister s jediničnim dozama koji sadrži 7x 1 tvrdu kapsulu.

Gilenya 0,5 mg tvrde kapsule

PVC/PVDC/aluminij blister pakiranja koja sadrže 7, 28 ili 98 tvrdih kapsula.

PVC/PVDC/aluminij blister pakiranja koja sadrže 7 ili 28 tvrdih kapsula u ovcima u obliku novčanika ili višestruka pakiranja koja sadrže 84 (3 pakiranja od 28) tvrdih kapsula u ovcima u obliku novčanika.

PVC/PVDC/aluminij perforirani blister s jediničnim dozama koji sadrži 7x1 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilenya 0,25 mg tvrde kapsule

EU/1/11/677/007-009

Gilenya 0,5 mg tvrde kapsule

EU/1/11/677/001-006

EU/1/11/677/010

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. ožujak 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. studenog 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORANI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORANI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Slovenija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet GILENYE u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora se usuglasiti s nadležnim nacionalnim tijelom oko sadržaja i formata edukativnog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja će osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se GILENYA nalazi na tržištu, svi liječnici koji namjeravaju propisivati GILENYU dobiju ažurirani informativni paket za liječnike koji uključuje:

1. Sažetak opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics*, SmPC)
2. Liječničku kontrolnu listu za odrasle i pedijatrijske bolesnike koju je potrebno razmotriti prije propisivanja GILENYE, uključujući podatke o Registru izloženosti fingolimodu u trudnoći
3. Vodič za bolesnika / roditelja / skrbnika kojeg je potrebno dati svim bolesnicima, njihovim roditeljima (ili pravnim zastupnicima) i skrbnicima.
4. Kartica za bolesnice s podsjetnikom specifična za pitanje trudnoće koju je potrebno dati svim bolesnicama, njihovim roditeljima (ili pravnim zastupnicima) i skrbnicima, ako je primjenjivo.

Liječnička kontrolna lista

Liječnička kontrolna lista mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- **Zahtjevi za praćenje na početku liječenja**
Prije prve doze
 - Obaviti početni EKG prije prve doze GILENYE;
 - Obaviti mjerenje krvnog tlaka prije prve doze GILENYE;
 - Obaviti test jetrene funkcije, uključujući transaminaze i bilirubin, prije (unutar 6 mjeseci) početka liječenja;
 - Dogovoriti oftalmološki pregled prije početka liječenja GILENYOM u bolesnika sa šećernom bolešću ili uveitisom u anamnezi.
 - Negativan rezultat testa za trudnoću mora biti potvrđen prije početka liječenja.
Do 6 sati nakon prve doze
 - Pratiti bolesnika tijekom 6 sati nakon primjene prve doze GILENYE zbog eventualnih znakova i simptoma bradikardije, što uključuje provjere pulsa i krvnog tlaka svaki sat. Preporučuje se kontinuirano ('u stvarnom vremenu') praćenje EKG-a;
 - Obaviti EKG na kraju 6-satnog razdoblja praćenja.
>6 do 8 sati nakon prve doze
 - Ako je, nakon 6 sati, srčana frekvencija na najnižoj vrijednosti nakon prve doze, produljiti praćenje srčane frekvencije još najmanje 2 sata te dok se srčana frekvencija ponovno ne povisi.
- **Preporuka za ponovno započinjanje terapije GILENYOM nakon prekida liječenja:**
Isti oblik praćenja prve doze kao i kod početka liječenja preporučuje se ako se liječenje prekine:
 - na jedan ili više dana tijekom prva 2 tjedna liječenja;
 - na više od 7 dana tijekom trećeg i četvrtog tjedna liječenja;
 - na više od 2 tjedna nakon najmanje mjesec dana liječenja.

- Preporuka za praćenje preko noći nakon prve doze (ili ako se primjenjuje praćenje prve doze tijekom ponovnog započinjanja liječenja):
 - Produžiti praćenje srčane frekvencije najmanje preko noći u medicinskoj ustanovi te dok se ne povuku znakovi u bolesnika koji zahtijevaju farmakološku intervenciju tijekom praćenja kod započinjanja/ponovnog započinjanja liječenja. Ponoviti praćenje prve doze nakon druge doze GILENYE;
 - Produžiti praćenje srčane frekvencije barem preko noći u medicinskoj ustanovi te dok se ne povuku znakovi u bolesnika:
 - S AV blokom trećeg stupnja koji se pojavi u bilo kojem trenutku;
 - U slučajevima kada je nakon 6 sati:
 - a. Srčana frekvencija <45 otkucaja u minuti, <55 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 i više godina ili <60 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do ispod 12 godina.
 - b. Novonastali AV blok drugog ili višeg stupnja;
 - c. QTc interval ≥ 500 msek.

- GILENYA je kontraindicirana u bolesnika s:
 - Dokazanim sindromom imunodeficijencije;
 - Bolesnika s povećanim rizikom od oportunističkih infekcija, uključujući imunokompromitirane bolesnike (što uključuje one koji trenutno primaju imunosupresivnu terapiju ili one koji su imunokompromitirani zbog prethodne terapije);
 - Teškim aktivnim infekcijama, aktivnim kroničnim infekcijama (hepatitis, tuberkuloza)
 - Dokazanim aktivnim zloćudnim bolestima
 - Teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C)
 - Bolesnika koji su tijekom prethodnih 6 mjeseci imali infarkt miokarda (IM), nestabilnu anginu pektoris, moždani udar/transizornu ishemijsku ataku (TIA), dekompenzirano zatajenje srca (koje zahtijeva hospitalizaciju) ili NYHA (New York Heart Association) razred III/IV zatajenje srca;
 - Bolesnika s teškim srčanim aritmijama koje zahtijevaju antiaritmijsko liječenje antiaritmikima skupine Ia ili skupine III
 - Bolesnika s atrioventrikularnim (AV) blokom drugog stupnja Mobitz tip II ili AV blokom trećeg stupnja ili sa sindromom bolesnog sinusa, ako ne nose elektrostimulator srca (engl. *pacemaker*)
 - Bolesnika koji imaju početnu vrijednost QTc intervala ≥ 500 msec;
 - Trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju;
 - Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.

- GILENYA ne preporučuje u bolesnika s:
 - Sinoatrijalnim srčanim blokom;
 - Produljenjem QTc intervala >470 msek (odrasle bolesnice), QTc>460 msek (pedijatrijske bolesnice) ili >450 msek (odrasli i pedijatrijski muški bolesnici);
 - Srčanim arestom u anamnezi;
 - Teškom apnejom u snu;
 - Simptomatskom bradikardijom u anamezi;
 - Rekurentnom sinkopom u anamnezi;
 - Nekontroliranom hipertenzijom.

Ako se razmatra liječenje GILENYOM u ovih bolesnika očekivane koristi moraju premašivati potencijalne rizike i potrebno je posavjetovati se s kardiologom kako bi se odredilo odgovarajuće praćenje, pri čemu se preporučuje produljeno praćenje barem preko noći.

- GILENYA se ne preporučuje u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove za koje se zna da snižavaju srčanu frekvenciju. Ako se razmatra liječenje GILENYOM u tih bolesnika, koristi moraju premašivati potencijalne rizike i potrebno je savjetovati se s kardiologom kako bi bolesnik prešao na terapiju koja ne snižava srčanu frekvenciju ili, ako nije moguće, kako bi se odredilo odgovarajuće praćenje. Preporučuje se praćenje barem preko noći.
- GILENYA smanjuje broj limfocita u perifernoj krvi. Potrebno je provjeriti broj perifernih limfocita (KKS) prije započinjanja (unutar 6 mjeseci ili nakon prestanka prethodne terapije) u svih bolesnika te ih pratiti tijekom liječenja GILENYOM. Potrebno je prekinuti liječenje ako se utvrdi da je broj limfocita $<0,2 \times 10^9/l$. Potrebno je primijeniti odobreno doziranje od 0,5 mg jedanput dnevno (ili 0,25 mg jedanput dnevno u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 i više godina, s tjelesnom težinom ≤ 40 kg) kod ponovnog uvođenja Gilenye. Drugi režimi doziranja nisu odobreni.
- GILENYA ima imunosupresivni učinak koji predisponira bolesnike na rizik od infekcije, uključujući oportunističke infekcije koje mogu biti smrtonosne i povećava rizik od razvoja limfoma (uključujući fungoidnu mikozu) i drugih zloćudnih bolesti, naročito kožnih. Nadzor treba uključivati oprez za oboje, i maligne bolesti kože i fungoidnu mikozu. Potrebno je da liječnici pažljivo prate bolesnike, posebno one s istovremenim stanjima i poznatim faktorima kao što je prethodna imunosupresivna terapija. Ako se sumnja na ovaj rizik, liječnik treba razmotriti prekid liječenja od slučaja do slučaja.
 - Početak liječenja u bolesnika s teškom aktivnom infekcijom treba odgoditi dok se infekcija ne povuče. Potrebno je razmotriti obustavljanje liječenja tijekom ozbiljnih infekcija. Antineoplastične, imunomodulacijske ili imunosupresivne terapije ne smiju se istodobno primjenjivati zbog rizika od aditivnih učinaka na imunološki sustav. Iz istog razloga odluku o primjeni produljenog istodobnog liječenja kortikosteroidima treba donijeti nakon pažljivog razmatranja.
 - Preporučuje se predostrožnost zbog bazocelularnog karcinoma i drugih kožnih neoplazmi, uključujući maligni melanom, karcinom pločastih stanica, Kaposijev sarkom i karcinom Merkelovih stanica, s pregledom kože prije početka liječenja i onda svakih 6 do 12 mjeseci uzimajući u obzir kliničku procjenu. Bolesnike je potrebno uputiti dermatologu ako se otkriju sumnjive lezije. Upozorite bolesnike da se ne izlažu sunčevom svjetlu bez zaštite. Bolesnici ne smiju istodobno primati fototerapiju s UV-B zračenjem ili PUVA-fotokemoterapiju.
- Specifične preporuke o cijepljenju za bolesnike koji tek započinju liječenje GILENYOM.
 - Provjerite status protutijela na varicella zoster virus (VZV) u bolesnika koji nemaju vodene kozice u anamnezi potvrđene od strane zdravstvenog radnika ili koji nemaju dokumentaciju o provedenom potpunom ciklusu cijepljenja cjepivom protiv varicelle. Ako su negativni na protutijela, preporučuje se provesti potpuni ciklus cijepljenja cjepivom protiv varicelle, a započinjanje liječenja treba odgoditi za 1 mjesec kako bi se omogućio potpuni učinak cijepljenja.

- Potrebno je uputiti bolesnike da žurno prijave znakove i simptome infekcija liječniku koji im je propisao lijek, u radoblju do dva mjeseca nakon liječenja GILENYOM.
 - Potrebno je provesti hitnu dijagnostičku evaluaciju u bolesnika sa simptomima i znakovima koji odgovaraju encefalitisu, meningitisu ili meningoencefalitisu; u slučaju dijagnoze potrebno je započeti odgovarajuće liječenje.
 - Ozbiljni, po život opasni, a ponekad i smrtonosni slučajevi encefalitisa, meningitisa, ili meningoencefalitisa uzrokovani virusima herpes simplex (HSV) i varicella zoster (VZV) bili su prijavljeni tijekom liječenja lijekom GILENYA.
 - Izvješća o kriptokoknom meningitisu (ponekad sa smrtnim ishodom) primljena su nakon otprilike 2-3 godine liječenja, iako je točna povezanost s trajanjem liječenja nepoznata.
 - Slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) pojavili su se otprilike nakon 2-3 godine liječenja monoterapijom iako je točna povezanost s trajanjem liječenja nepoznata.
Liječnici trebaju biti oprezni zbog kliničkih simptoma i nalaza magnetske rezonancije koji ukazuju na PML. Ako se sumnja na PML, potrebno je prekinuti liječenje Gilenyom dok se ne isključi PML.
 - U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su HPV (humani papiloma virus) infekcije, uključujući papilom, displaziju, bradavice i rak povezan s HPV-om. Za bolesnike se preporučuje probir na rak, uključujući PAPA test, i cijepljenje protiv raka povezanog s HPV-om, prema standardu medicinske skrbi.
- Potrebno je razmotriti potpunu oftalmološku obradu:
 - 3-4 mjeseca nakon početka terapije GILENYOM u svrhu ranog uočavanja oštećenja vida uzrokovanog makularnim edemom izazvanim lijekom.
 - Tijekom liječenja GILENYOM u bolesnika sa šećernom bolešću ili uveitisom u anamnezi.
- GILENYA je teratogena. Kontraindicirana je u žena reproduktivne dobi (uključujući adolescentice) koje ne koriste učinkovitu kontracepciju i u trudnica.
 - Negativan rezultat testa za trudnoću mora biti potvrđen prije početka liječenja i mora se ponavljati u odgovarajućim intervalima.
 - Potrebno je savjetovati žene u reproduktivnoj dobi, uključujući adolescentice, njihove roditelje (ili pravne zastupnike) i skrbnike prije početka liječenja i redovito nakon toga o ozbiljnim rizicima GILENYE za fetus, što će olakšati kartica s podsjetnikom za bolesnice specifična za pitanje trudnoće.
 - Žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja i dva mjeseca nakon prekida liječenja.
 - Žena ne smije zatrudnjeti za vrijeme liječenja. Ako žena zatrudni tijekom liječenja, mora se prekinuti primjena GILENYE. Kad se prekida primjena GILENYE zbog trudnoće ili planiranja trudnoće, potrebno je uzeti u obzir mogući povratak aktivnosti bolesti. Potrebno je dati medicinski savjet u vezi s rizikom od štetnih učinaka na fetus koji su povezani s liječenjem GILENYOM i potrebno je provesti ultrazvučne preglede.
 - Primjena GILENYE se mora prekinuti 2 mjeseca prije planiranja trudnoće.
 - Liječnike se potiče da uključe trudnice, ili trudnice mogu registrirati same sebe, u Registar izloženosti fingolimodu u trudnoći.

- Prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja jetre koji su zahtijevali transplantaciju jetre te slučajevi klinički značajnog oštećenja jetre. Stoga je potrebno pažljivo pratiti funkciju jetre.
 - Prije započinjanja liječenja potrebno je imati dostupne nedavne (tj. unutar zadnjih 6 mjeseci) nalaze razine transaminaza i bilirubina;
 - Tijekom liječenja, u nedostatku kliničkih simptoma, potrebno je pratiti serumske razine jetrenih transaminaza i bilirubina u 1., 3., 6., 9. i 12. mjesecu liječenja te periodički nakon toga do 2 mjeseca nakon prestanka liječenja GILENYOM;
 - Tijekom liječenja, u nedostatku kliničkih simptoma, ako su jetrene transaminaze više od 3, ali manje od 5 puta više od gornje granice normale (GGN) bez povećanja serumskog bilirubina, potrebno je uspostaviti češće praćenje, uključujući mjerenje serumskog bilirubina i alkalne fosfataze (ALP) kako bi se utvrdilo hoće li doći do daljnjih povećanja i kako bi se utvrdilo je li prisutna neka druga etiologija disfunkcije jetre. Ako su jetrene transaminaze najmanje 5 puta više od GGN ili najmanje 3 puta više od GGN uz bilo kakvo povećanje serumskog bilirubina, potrebno je prekinuti primjenu lijeka GILENYA. Potrebno je nastaviti s nadzorom funkcije jetre. Ako se razine u serumu vrate u normalu (uključujući otkrivanje nekog drugog uzroka poremećaja funkcije jetre), može se ponovno početi s primjenom GILENYE na temelju pažljive procjene koristi i rizika za bolesnika.
- Treba dati odobreno doziranje od 0,5 mg dnevno (ili 0,25 mg jedanput dnevno u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 ili više godina s tjelesnom težinom ≤ 40 kg). Ostali režimi doziranja nisu odobreni.
- U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su zabilježena teška pogoršanja bolesti u nekih bolesnika koji su prestali uzimati GILENYU. Potrebno je uzeti u obzir mogućnost ponovnog javljanja iznimno visoke aktivnosti bolesti.
- Zabilježeni su slučajevi napadaja, uključujući status epilepticus. Liječnici trebaju biti oprezni zbog napadaja i posebno u onih bolesnika s podležućim stanjima ili s već postojećom epilepsijom u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi.
- Liječnici trebaju na godišnjoj osnovi u svakog bolesnika, naročito pedijatrijskih bolesnika, razmotriti korist naspram rizika od liječenja GILENYOM
- Liječnici trebaju osigurati bolesnicima/roditeljima/skrbnicima vodič za bolesnike/roditelje/skrbnike i karticu za bolesnice s podsjetnikom specifičnu za pitanje trudnoće.

Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika je sličan onom u odraslih te stoga upozorenja i mjere opreza također vrijede za pedijatrijske bolesnike.

Posebno za pedijatrijske bolesnike liječnici trebaju:

- Ocijeniti stupanj razvoja po Tanner-u i izmjeriti visinu i težinu prema standardu medicinske skrbi;
- Napraviti kardiovaskularno praćenje;
- Poduzeti mjere opreza prilikom davanja prve doze / kad se bolesnici prebacuju s 0,25 na 0,5 mg dnevno, zbog potencijalne bradiaritmije;
- Pratiti bolesnike zbog znakova i simptoma depresije i anksioznosti;
- Naglasiti bolesnicima suradljivost i pogrešnu primjenu lijeka, naročito informacije o prekidi liječenja i važnosti ponavljanja kardiovaskularnog praćenja;
- Naglasiti imunosupresivni učinak GILENYE;
- Razmotriti cijeli raspored cijepljenja prije započinjanja GILENYE
- Osigurajte smjernice za praćenje napadaja.

Vodič za bolesnika/ roditelja / skrbnika

Vodič za bolesnika/roditelja/skrbnika mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Što je GILENYA i kako djeluje;
- Što je multipla skleroza;
- Bolesnici trebaju temeljito pročitati uputu o lijeku prije početka liječenja i trebaju je sačuvati u slučaju da je trebaju opet pročitati tijekom liječenja;
- Važnost prijavljivanja nuspojava;
- Bolesnik treba obaviti početni EKG i mjerenje krvnog tlaka prije nego primi prvu dozu GILENYE;
- Potrebno je pratiti srčanu frekvenciju 6 ili više sati nakon prve doze GILENYE, uključujući provjere pulsa i krvnog tlaka svaki sat. Bolesnike se može pratiti kontinuiranim EKG-om tijekom prvih 6 sati. Također treba obaviti EKG nakon 6 sati, a u nekim okolnostima praćenje može uključivati i boravak preko noći;
- Bolesnici se trebaju javiti svom liječniku u slučaju prekida liječenja budući da bi praćenje prve doze moglo biti potrebno ponoviti ovisno o trajanju prekida i vremenu proteklom od početka liječenja GILENYOM;
- Bolesnici trebaju žurno prijaviti simptome koji upućuju na nisku srčanu frekvenciju (poput omaglice, vrtoglavice, mučnine ili palpitacija) nakon prve doze GILENYE;
- GILENYA se ne preporučuje u bolesnika s bolešću srca ili u onih koji istodobno uzimaju lijekove za koje je poznato da snižavaju srčanu frekvenciju te bi oni trebali obavijestiti svakog liječnika kojeg posjete da se liječe GILENYOM;
- Znakove i simptome infekcije koji se odmah trebaju prijaviti liječniku koji je propisao lijek tijekom te i do dva mjeseca nakon liječenja GILENYOM, uključujući sljedeće:
 - Glavobolja popraćena ukočenim vratom, osjetljivost na svjetlost, vrućica, simptomi nalik gripi, mučnina, osip, herpes zoster i/ili smetenost ili epileptički napadaji (mogu biti simptomi meningitisa i/ili encefalitisa, uzrokovanog bilo gljivičnom ili virusnom infekcijom);
 - Simptomi kao što su slabost, promjene vida ili novi/pogoršavajući MS simptomi (mogu biti simptomi progresivne multifokalne leukoencefalopatije [PML]).
- Potrebu da se provodi probir na rak, uključujući PAPA test i cijepljenje protiv raka povezanog s HPV-om prema standardu medicinske skrbi procijenit će liječnik koji je propisao lijek;
- Potrebno je žurno prijaviti sve simptome oštećenja vida liječniku koji je propisao lijek tijekom te i do dva mjeseca nakon završetka liječenja GILENYOM.
- GILENYA je teratogena. Žene u reproduktivnoj dobi, uključujući adolescentice, trebaju:
 - Biti informirane od strane svojih liječnika prije početka liječenja te redovito nakon toga o ozbiljnom riziku za fetus koji nosi GILENYA i kontraindikaciji u trudnoći i žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, što će olakšati kartica s podsjetnikom za bolesnice specifična za pitanje trudnoće;
 - Imati negativni test na trudnoću prije početka liječenja GILENYOM;
 - Upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom te najmanje dva mjeseca nakon prekida liječenja GILENYOM;
 - Odmah prijaviti liječniku koji je propisao lijek svaku (namjernu ili slučajnu) trudnoću tijekom te dva mjeseca nakon prekida liječenja GILENYOM;
- Potrebno je obaviti test jetrene funkcije prije početka liječenja i pratiti funkciju jetre u 1., 3., 6., 9. i 12. mjesecu tijekom terapije GILENYOM te periodički nakon toga, do 2 mjeseca nakon prestanka primjene GILENYE. Potrebno je da bolesnici obavijeste svog liječnika ako primijete žutilo kože ili bjeloočnica, abnormalno taman urin, bol s desne strane trbuha, umor, osjećaj manje gladi nego inače ili neobjašnjivu mučninu i povraćanje jer to mogu biti znakovi oštećenja jetre;
- Prijavljene su različite vrste raka kože u bolesnika s multiplom sklerozom koji su liječeni GILENYOM. Bolesnici trebaju odmah obavijestiti svog liječnika ako uoče bilo kakve kožne čvorice (npr. sjajne, perlaste čvorove), mrlje ili otvorene rane koje ne zacjeljuju tjednima. Simptomi raka kože mogu uključivati abnormalni rast ili promjene tkiva kože (npr. neuobičajeni madeži) s promjenom boje, oblika ili veličine tijekom vremena;

- Može se pojaviti napadaj. Liječnika treba informirati o već postojećoj epilepsiji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi.
- Prestanak liječenja GILENYOM može dovesti do povratka aktivnosti bolesti. Liječnik koji propisuje lijek treba odlučiti hoće li se i kako pratiti bolesnik nakon prekida liječenja GILENYOM.

Posebno za pedijatrijske bolesnike:

Treba razmotriti sljedeće:

- Liječnik treba ocijeniti stupanj razvoja po Tanner-u i izmjeriti visinu i težinu prema standardu medicinske skrbi;
- Potrebno je provesti mjere opreza kad se uzima prva doza GILENYE te kad se bolesnike prebacuje s 0,25 na 0,5 mg dnevno
- Poznato je da se depresija i anksioznost javljaju s povećanom učestalošću u populaciji oboljelih od multiple skleroze te su prijavljene i u pedijatrijskih bolesnika koji su liječeni GILENYOM;
- Savjeti za praćenje srca;
- Bolesnici trebaju osigurati suradljivost u uzimanju terapije te izbjegavati pogrešnu primjenu lijeka, naročito prekid liječenja i ponavljati praćenje srca;
- Znakovi i simptomi infekcije
- Savjeti za praćenje napadaja

Kartica s podsjetnikom za bolesnice specifična za pitanje trudnoće

Kartica s podsjetnikom za bolesnice specifična za pitanje trudnoće će sadržavati sljedeće ključne poruke:

- GILENYA je kontraindicirana tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju.
- Liječnici će pružiti savjetovanje prije početka liječenja te redovito nakon toga o teratogenom riziku GILENYE i potrebnim mjerama da se rizik minimizira.
- Bolesnice moraju koristiti učinkovitu kontracepciju dok uzimaju GILENYU.
- Mora se napraviti test za trudnoću i liječnik mora potvrditi negativan rezultat prije početka liječenja. Test se mora ponavljati u odgovarajućim intervalima.
- Bolesnice će informirati njihov liječnik o potrebi za učinkovitom kontracepcijom tijekom liječenja i 2 mjeseca nakon prekida liječenja.
- Liječnici će pružiti savjetovanje u slučaju trudnoće i procjenu ishoda bilo koje trudnoće.
- Žene ne smiju zatrudnjeti za vrijeme liječenja. Ako žena zatrudni ili želi zatrudnjeti, primjena GILENYE se mora prekinuti.
- Bolesnice trebaju odmah obavijestiti svog liječnika ako dođe do pogoršanja multiple skleroze nakon prekida liječenja GILENYOM.
- Žene koje su izložene GILENYI tijekom trudnoće potiču se da se uključe u Registar izloženosti fingolimodu u trudnoći koji prati ishode trudnoće.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

GILENYA 0,25 mg tvrde kapsule
fingolimod

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,25 mg fingolimoda (u obliku fingolimodklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 tvrdih kapsula
28 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Progutati svaku kapsulu cijelu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

GILENYA 0,25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI ZA JEDINIČNO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

GILENYA 0,25 mg tvrde kapsule
fingolimod

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE KOJE SADRŽI BLISTERE S JEDINIČNIM DOZAMA

1. NAZIV LIJEKA

GILENYA 0,25 mg tvrde kapsule
fingolimod

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,25 mg fingolimoda (u obliku fingolimodklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Progutati svaku kapsulu cijelu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/677/007 7 x 1 tvrda kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

GILENYA 0,25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI S JEDINIČNIM DOZAMA

1. NAZIV LIJEKA

GILENYA 0,25 mg tvrde kapsule
fingolimod

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

GILENYA 0,5 mg tvrde kapsule
fingolimod

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg fingolimoda (u obliku fingolimodklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 tvrdih kapsula
28 tvrdih kapsula
98 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Progutati svaku kapsulu cijelu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

GILENYA 0,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI ZA JEDINIČNO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

GILENYA 0,5 mg tvrde kapsule
fingolimod

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE – OVITAK U OBLIKU NOVČANIKA

1. NAZIV LIJEKA

GILENYA 0,5 mg tvrde kapsule
fingolimod

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg fingolimoda (u obliku fingolimodklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 tvrdih kapsula
28 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Progutati svaku kapsulu cijelu

Uputa za otvaranje: Čvrsto pritisnite karticu 1 i istodobno povucite karticu 2.

Tjedan
Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

GILENYA 0,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA KOJE SADRŽI OVITKE U OBLIKU NOVČANIKA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

GILENYA 0,5 mg tvrde kapsule
fingolimod

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg fingolimoda (u obliku fingolimodklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 84 (3 pakiranja od 28) tvrdih kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Progutati svaku kapsulu cijelu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/677/004 84 kapsula (3 pakiranja od 28)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

GILENYA 0,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA – OVITAK U OBLIKU NOVČANIKA
(BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

GILENYA 0,5 mg tvrde kapsule
fingolimod

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg fingolimoda (u obliku fingolimodklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tvrdih kapsula. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Progutati svaku kapsulu cijelu

Uputa za otvaranje: Čvrsto pritisnite karticu 1 i istodobno povucite karticu 2.

Tjedan
Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/677/004 84 kapsula (3 pakiranja od 28)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

GILENYA 0,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
BLISTERI ZA OVITAK U OBLIKU NOVČANIKA

1. NAZIV LIJEKA

GILENYA 0,5 mg
fingolimod

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE KOJE SADRŽI BLISTERE S JEDINIČNIM DOZAMA

1. NAZIV LIJEKA

GILENYA 0,5 mg tvrde kapsule
fingolimod

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg fingolimoda (u obliku fingolimodklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Progutati svaku kapsulu cijelu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/677/001 7 x 1 tvrda kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

GILENYA 0,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI S JEDINIČNIM DOZAMA

1. NAZIV LIJEKA

GILENYA 0,5 mg tvrde kapsule
fingolimod

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Gilenya 0,25 mg tvrde kapsule

Gilenya 0,5 mg tvrde kapsule

fingolimod

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Gilenya i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Gilenyu
3. Kako uzimati Gilenyu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Gilenyu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Gilenya i za što se koristi

Što je Gilenya

Gilenya sadrži djelatnu tvar fingolimod.

Za što se Gilenya koristi

Gilenya se koristi kod odraslih osoba i u djece i adolescenata (10 godina starosti i više) za liječenje relapsno-remitirajuće multiple skleroze (MS), odnosno kod:

- Bolesnika kod kojih nije bilo odgovora usprkos liječenju terapijom za MS.

Ili

- Bolesnika koji boluju od teške multiple skleroze koja se brzo razvija.

Gilenya neće izliječiti MS, ali pomaže u smanjivanju broja relapsa i usporava napredovanje fizičke onesposobljenosti uzrokovane MS-om.

Što je multipla skleroza

MS je dugotrajno stanje koje pogađa središnji živčani sustav (SŽS), kojeg čine mozak i kralježnična moždina. Kod MS-a upala uništava zaštitnu ovojnicu (koja se naziva mijelin) oko živaca u SŽS-u i sprječava živce da funkcioniraju kako treba. To se zove demijelinizacija.

Relapsno-remitirajući MS karakteriziraju opetovani napadi (relapsi) simptoma živčanog sustava koji su posljedica upale u SŽS-u. Simptomi se razlikuju od bolesnika do bolesnika, ali obično uključuju poteškoće u hodanju, utrnulost, probleme s vidom ili poremećaj ravnoteže. Simptomi relapsa mogu potpuno nestati kada relaps završi, ali neke poteškoće mogu i ostati.

Kako djeluje Gilenya

Gilenya pomaže zaštititi SŽS od napada imunološkog sustava tako što smanjuje sposobnost nekih bijelih krvnih stanica (limfocita) da se slobodno kreću po tijelu i sprječava ih da dopiju do mozga i kralježnične moždine. To ograničava oštećenje živaca koje uzrokuje MS. Gilenya također smanjuje neke od imunoloških reakcija Vašeg tijela.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Gilenyu

Nemojte uzimati Gilenyu

- ako imate **oslabljen imunološki odgovor** (uzrokovan sindromom imunodeficijencije, bolešću ili lijekovima koji oslabljuju imunološki sustav).
- ako imate **tešku aktivnu infekciju ili aktivnu kroničnu infekciju** poput hepatitisa ili tuberkuloze.
- ako imate **aktivni rak**.
- ako imate **teške probleme s jetrom**.
- **ako ste u posljednjih 6 mjeseci doživjeli srčani udar, anginu, moždani udar ili upozorenje pred udar ili neku vrstu srčanog zatajenja**.
- ako imate neku vrstu **nepravilnih ili poremećenih otkucaja srca** (aritmiju), uključujući bolesnike u kojih je elektrokardiogram (EKG) prije početka uzimanja Gilenye pokazao produljeni QT interval.
- **ako uzimate ili ste nedavno uzeli lijek za nepravilne otkucaje srca** kao što su kinidin, dizopiramid, amiodaron ili sotalol.
- ako ste **trudni** ili ste **žena reproduktivne dobi koja ne koristi učinkovitu kontracepciju**.
- **ako ste alergični** na fingolimod ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako se to odnosi na Vas ili niste sigurni, **razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego uzmete Gilenyu**.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Gilenyu:

- **ako imate teške probleme s disanjem tijekom spavanja (teški poremećaji disanja u snu)**.
- **ako Vam je rečeno da imate poremećen elektrokardiogram**.
- **ako imate simptome usporene srčane frekvencije (npr. omaglicu, mučninu, osjećaj lupanja srca)**.
- **ako uzimate lijekove koji usporavaju brzinu otkucaja srca** (kao što su beta blokatori, verapamil, diltiazem ili ivabradin, digoksin, antikolinesteraze ili pilokarpin).
- **ako ste u prošlosti iznenada izgubili svijest ili se onesvijestili (sinkopa)**.
- **ako se planirate cijepiti**.
- **ako nikada niste imali vodene kozice**.
- **ako imate ili ste imali smetnje vida** ili druge znakove oticanja u središnjem vidnom području (makuli) u stražnjem dijelu oka (stanje koje se naziva makularni edem, pogledajte u nastavku), upalu ili infekciju oka (uveitis), **ili ako imate šećernu bolest** (koja može uzrokovati probleme s očima).
- **ako imate probleme s jetrom**.
- ako imate **povišeni krvni tlak koji se ne može kontrolirati lijekovima**.
- ako imate **teške probleme s plućima** ili pušački kašalj.

Ako bilo što od toga vrijedi za Vas ili niste sigurni, **razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja Gilenye**.

Usporena srčana frekvencija (bradikardija) i nepravilni otkucaji srca

Na početku liječenja ili nakon uzimanja prve doze od 0,5 mg kad se prebacujete s doze od 0,25 mg dnevno, Gilenya uzrokuje usporavanje srčane frekvencije. Kao rezultat toga mogli biste osjećati omaglicu ili umor, ili svjesno osjećati otkucaje srca, ili Vam krvni tlak može pasti. **Ako su ti učinci teški, obratite se svom liječniku jer će Vam možda odmah biti potrebno liječenje**. Gilenya može uzrokovati i nepravilne otkucaje srca, osobito nakon prve doze. Nepravilni otkucaji srca obično se vraćaju u normalu za manje od jednog dana. Usporena srčana frekvencija obično se vraća u normalu u roku od mjesec dana. U tom se razdoblju obično ne očekuju klinički značajni učinci na brzinu srčanih otkucaja.

Liječnik će Vas zamoliti da ostanete u ambulanti ili klinici najmanje 6 sati, uz mjerenje pulsa i krvnog tlaka svakog sata, nakon uzimanja prve doze Gilenye ili nakon uzimanja prve doze od 0,5 mg kad se prebacujete s doze od 0,25 mg dnevno, kako bi se mogle poduzeti odgovarajuće mjere u slučaju nuspojava koje se javljaju na početku liječenja. Trebate obaviti elektrokardiogram prije uzimanja prve doze Gilenye te nakon 6-satnog razdoblja praćenja. Liječnik će Vam možda kontinuirano pratiti elektrokardiogram u tom razdoblju. Ako nakon 6-satnog razdoblja imate vrlo spore otkucaje srca ili se otkucaji usporavaju, ili ako Vaš elektrokardiogram pokazuje nepravilnosti, možda će Vas trebati motriti tijekom duljeg razdoblja (najmanje još 2 sata, a moguće i preko noći) dok se poremećaji ne povuku. Isto vrijedi i ako nastavljate liječenje Gilenyom nakon prekida liječenja, ovisno o tome koliko je dug bio prekid i koliko ste dugo prije prekida uzimali Gilenyu.

Ako imate nepravilne ili poremećene otkucaje srca, ili ako kod Vas postoji rizik od nepravilnih ili poremećenih otkucaja srca, ako Vam je elektrokardiogram poremećen ili ako imate srčanu bolest ili zatajenje srca, Gilenya možda nije odgovarajući lijek za Vas.

Ako ste u prošlosti doživjeli iznenadan gubitak svijesti ili usporenu srčanu frekvenciju, Gilenya možda nije odgovarajući lijek za Vas. Vaše će stanje ocijeniti kardiolog (stručnjak za srce), koji će preporučiti kako da započnete liječenje Gilenyom, što uključuje i praćenje preko noći.

Ako uzimate lijekove koji mogu uzrokovati usporavanje srčane frekvencije, Gilenya možda nije odgovarajući lijek za Vas. Vaše će stanje morati ocijeniti kardiolog koji će provjeriti možete li se prebaciti na neki drugi lijek koji ne usporava srčanu frekvenciju kako bi se omogućilo liječenje Gilenyom. Ako takvo prebacivanje nije moguće, kardiolog će savjetovati kako biste trebali započeti liječenje Gilenyom, što uključuje i praćenje preko noći.

Ako nikad niste imali vodene kozice

Ako nikad niste imali vodene kozice, liječnik će Vam provjeriti imunitet protiv virusa koji ih uzrokuje (virus varicella zoster). Ako niste zaštićeni od virusa, možda ćete se trebati cijepiti prije nego što počnete liječenje Gilenyom. Ako je to slučaj, liječnik će odgoditi početak liječenja Gilenyom dok ne prođe mjesec dana od dovršetka punog ciklusa cijepljenja.

Infekcije

Gilenya snižava broj bijelih krvnih stanica (osobito broj limfocita). Bijele krvne stanice bore se protiv infekcije. Dok uzimate Gilenyu (i do 2 mjeseca nakon što je prestanete uzimati), mogli biste lakše dobiti neku infekciju. Bilo koja infekcija koju već imate mogla bi se pogoršati. Infekcije bi mogle biti ozbiljne i opasne po život. Ako mislite da imate infekciju, ili imate vrućicu, osjećate se kao da imate gripu, imate herpes zoster ili imate glavobolju popraćenu ukočenim vratom, osjetljivošću na svjetlost, mučninom, osipom i/ili smetenošću ili epileptičkim napadajima (to mogu biti simptomi meningitisa i/ili encefalitisa uzrokovani gljivičnom ili herpes virusnom infekcijom), odmah kontaktirajte svog liječnika jer se može raditi o ozbiljnom i po život opasnom stanju.

Ako mislite da Vam se MS pogoršava (npr. slabost ili promjene vida) ili ako primijetite bilo kakve nove simptome, odmah se obratite svom liječniku, zato što bi to mogli biti simptomi rijetkog poremećaja mozga uzrokovanog infekcijom koji se zove progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). PML je ozbiljna bolest koja može dovesti do teške onesposobljenosti ili smrti. Vaš liječnik će razmotriti snimanje mozga magnetskom rezonancijom kako bi procijenio stanje te će odlučiti trebate li prestati uzimati Gilenyu.

Prijavljene su HPV infekcije (uzrokovane humanim papiloma virusom, HPV-om), uključujući papilom, displaziju, bradavice i rak povezan s HPV-om u bolesnika koji su liječeni Gilenyom. Vaš liječnik će razmotriti trebate li se cijepiti cjepivom protiv HPV-a prije započinjanja liječenja. Ako ste žena, Vaš liječnik će preporučiti i probir na HPV.

Makularni edem

Prije nego što počnete uzimati Gilenyu, ako imate ili ste imali smetnje vida ili druge znakove oticanja u središnjem vidnom području (makuli) u stražnjem dijelu oka, upalu ili infekciju oka (uveitis) ili šećernu bolest, liječnik će možda zatražiti da obavite očni pregled.

Vaš će liječnik možda zatražiti da obavite očni pregled 3 do 4 mjeseca nakon početka liječenja Gilenyom.

Makula („žuta pjega“) je malo područje mrežnice u stražnjem dijelu oka koje Vam omogućuje da jasno i oštro vidite oblike, boje i pojedinosti. Gilenya može uzrokovati oticanje u makuli, a to se stanje zove makularni edem. Oticanje se obično događa u prva 4 mjeseca liječenja Gilenyom.

Mogućnost da će se kod Vas razviti makularni edem veća je ako imate **šećernu bolest** ili ste imali upalu oka koja se zove uveitis. U tim slučajevima liječnik će htjeti da redovito obavljate očne preglede da bi se mogao otkriti makularni edem.

Ako ste imali makularni edem, porazgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što nastavite liječenje Gilenyom.

Makularni edem može uzrokovati neke od istih simptoma s vidom kao i napadaj MS-a (optički neuritis). U početku možda neće biti nikakvih simptoma. Svakako obavijestite svog liječnika ako osjetite ikakve promjene u svom vidu. Liječnik će možda zatražiti da obavite očni pregled, osobito ako:

- središte Vašeg vidnog polja postane mutno ili ima sjene,
- razvijete slijepu pjegu u središtu vidnog polja,
- imate poteškoća u razabiranju boja ili sitnijih detalja.

Testovi jetrene funkcije

Ako imate teške probleme s jetrom, ne smijete uzimati Gilenyu. Gilenya može utjecati na funkciju Vaše jetre. Vjerojatno nećete osjetiti nikakve simptome, ali ako primijetite žutilo kože ili bjeloočnica, neuobičajeno tamnu mokraću (smeđe boje), bol s desne strane trbuha (abdomena), umor, osjećaj manje gladi nego obično ili neobjašnjivu mučninu i povraćanje, **odmah o tome obavijestite svoga liječnika.**

Ako osjetite bilo koji od tih simptoma nakon početka liječenja Gilenyom, **odmah obavijestite svog liječnika.**

Prije, tijekom i nakon liječenja, liječnik će zatražiti krvne pretrage da bi pratio funkciju Vaše jetre. Ako rezultati pretraga ukažu na postojanje problema s jetrom, možda ćete morati prekinuti liječenje Gilenyom.

Visoki krvni tlak

Budući da Gilenya uzrokuje blago povišenje krvnog tlaka, liječnik će možda htjeti redovito kontrolirati Vaš krvni tlak.

Plućne tegobe

Gilenya ima blagi učinak na funkciju pluća. Kod bolesnika koji imaju teške plućne probleme ili pušački kašalj mogla bi postojati veća vjerojatnost za razvoj nuspojava.

Krvna slika

Željeni učinak liječenja Gilenyom je smanjenje broja bijelih krvnih stanica u Vašoj krvi. On će se obično vratiti na normalu u roku od 2 mjeseca nakon prekida liječenja. Ako trebate obaviti ikakve krvne pretrage, recite liječniku da uzimate Gilenyu. U suprotnom, Vaš liječnik možda neće moći razumjeti rezultate pretraga, a za određene vrste krvnih pretraga liječnik će možda morati uzeti više od uobičajene količine krvi.

Prije nego što počnete liječenje Gilenyom, liječnik će potvrditi imate li dovoljno bijelih krvnih stanica u krvi i možda će htjeti to redovito provjeravati. U slučaju da nemate dovoljno bijelih krvnih stanica, možda ćete morati prekinuti liječenje Gilenyom.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Bolest koja se naziva sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) rijetko je zabilježena u bolesnika s MS-om liječenih Gilenyom. Simptomi mogu uključivati iznenadni nastup teške glavobolje, smetenost, napadaje i promjene vida. Obratite se odmah svom liječniku ako osjetite bilo koji od tih simptoma tijekom liječenja Gilenyom, jer bi moglo biti ozbiljno.

Rak

U bolesnika s multiplom sklerozom koji uzimaju Gilenyu prijavljene su različite vrste raka kože. Odmah obavijestite svog liječnika ako na koži primijetite bilo kakve čvoriće (npr. sjajne perlaste čvoriće), mrlje ili otvorene rane koje ne zacjeljuju tjednima. Simptomi raka kože mogu uključivati abnormalni rast ili promjene tkiva kože (npr. neuobičajeni madeži) s promjenom boje, oblika ili veličine tijekom vremena. Prije nego počnete uzimati Gilenyu, morate obaviti pregled kože kako bi se provjerilo imate li bilo kakvih čvorića na koži. Tijekom liječenja Gilenyom liječnik će Vam isto tako redovito pregledavati kožu. Ako se jave problemi s kožom, liječnik Vas može uputiti dermatologu koji će nakon konzultacija možda odlučiti da morate dolaziti na redovite kontrole.

Vrsta raka limfnog sustava (limfom) zabilježena je u bolesnika s MS-om liječenih Gilenyom.

Izlaganje suncu i zaštita od sunca

Fingolimod slabi Vaš imunološki sustav. To povećava rizik od nastajanja raka, naročito raka kože. Nužno je da ograničite izlaganje suncu i UV zrakama na način da:

- nosite prikladnu zaštitnu odjeću.
- redovito nanosite kremu za sunčanje s visokim stupnjem UV zaštite.

Neuobičajene lezije u mozgu povezane s relapsom multiple skleroze

Prijavljeni su rijetki slučajevi neuobičajeno velikih lezija u mozgu koje se povezuju s relapsom multiple skleroze u bolesnika koji se liječe Gilenyom. U slučaju teškog relapsa Vaš liječnik će razmotriti snimanje mozga magnetskom rezonancijom kako bi procijenio stanje te će odlučiti trebate li prestati uzimati Gilenyu.

Prebacivanje s drugih liječenja na Gilenyu

Liječnik će Vas možda odmah prebaciti s liječenja beta interferonom, glatirameracetatom ili dimetilfumaratom na liječenje Gilenyom ako nema znakova poremećaja uzrokovanih Vašim prethodnim liječenjem. Liječnik će možda morati obaviti krvnu pretragu da bi se isključili takvi poremećaji. Nakon prestanka uzimanja natalizumaba možda ćete morati čekati 2-3 mjeseca prije početka liječenja Gilenyom. Da biste se prebacili s teriflunomida, liječnik Vam može savjetovati da pričekate određeno vrijeme ili da prođete kroz postupak ubrzane eliminacije. Ako ste se liječili alemtuzumabom, potrebna je temeljita procjena i razgovor s Vašim liječnikom da bi se odlučilo je li Gilenya primjerena za Vas.

Žene reproduktivne dobi

Ako se koristi tijekom trudnoće, Gilenya može naškoditi nerođenom djetetu. Prije početka liječenja Gilenyom Vaš liječnik će Vam objasniti rizik i zatražiti da napravite test za trudnoću kako biste bili sigurni da niste trudni. Vaš liječnik će Vam dati karticu na kojoj je objašnjeno zašto ne smijete zatrudnjati dok uzimate Gilenyu. Također je objašnjeno što trebate raditi kako biste izbjegli trudnoću dok uzimate Gilenyu. Morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 2 mjeseca nakon prekida liječenja (vidjeti dio „Trudnoća i dojenje“).

Pogoršanje multiple skleroze nakon prekida liječenja Gilenyom

Nemojte prestati uzimati Gilenyu ili mijenjati dozu bez da prvo razgovarate sa svojim liječnikom.

Odmah obavijestite svog liječnika ako mislite da Vam se multipla skleroza pogoršava nakon prekida liječenja Gilenyom. To može biti ozbiljno (vidjeti „Ako prestanete uzimati Gilenyu“ u dijelu 3 i također dio 4 „Moguće nuspojave“).

Starije osobe

Iskustvo s Gilenyom u starijih bolesnika (starijih od 65) je ograničeno. Porazgovarajte sa svojim liječnikom ako ste oko bilo čega zabrinuti.

Djeca i adolescenti

Gilena nije namijenjena za upotrebu u djece mlađe od 10 godina, budući da nije bila ispitivana u bolesnika oboljelih od MS-a u ovoj dobnoj skupini.

Upozorenja i mjere opreza navedena iznad također vrijede i za djecu i adolescente. Sljedeće informacije posebno su važne za djecu i adolescente i njihove skrbnike:

- Prije nego počnete uzimati Gilenyu, Vaš liječnik će provjeriti Vaš status cijepljenja. Ako niste primili određena cjepiva, možda će biti potrebno da ih dobijete prije nego počnete uzimati Gilenyu.
- Kad prvi put uzmete Gilenyu ili kad se prebacite s dnevne doze od 0,25 mg na dnevnu dozu od 0,5 mg, Vaš liječnik će pratiti brzinu srčanih otkucaja (vidjeti „Usporena srčana frekvencija (bradikardija) i nepravilni otkucaji srca“ u prethodnom tekstu).
- Ako ste doživjeli konvulzije ili napadaje prije ili tijekom uzimanja Gilenye, obavijestite svog liječnika.
- Ako patite od depresije ili tjeskobe ili ako postanete depresivni ili tjeskobni dok uzimate Gilenyu, obavijestite svog liječnika. Možda će vas trebati pažljivo pratiti.

Drugi lijekovi i Gilena

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- **Lijekove koji oslabljuju ili moduliraju imunološki sustav**, uključujući **druge lijekove koji se koriste za liječenje MS-a**, kao što su beta interferon, glatirameracetat, natalizumab, mitoksantron, teriflunomid, dimetilfumarat ili alemtuzumab. Ne smijete upotrebljavati Gilenyu zajedno s takvim lijekovima jer bi to moglo pojačati učinak na imunološki sustav (pogledajte također „Nemojte uzimati Gilenyu“).
- **Kortikosteroide**, zbog mogućeg dodatnog učinka na imunološki sustav.
- **Cjepiva**. Ako trebate primiti cjepivo, prvo se obratite svom liječniku za savjet. Za vrijeme i do 2 mjeseca nakon liječenja Gilenyom ne smijete primiti određene vrste cjepiva (živa oslabljena cjepiva) jer bi ona mogla potaknuti infekciju koju bi inače trebala sprječiti. Druga cjepiva možda neće djelovati kao inače ako se primaju tijekom ovog razdoblja.
- **Lijekove koji usporavaju otkucaje srca** (primjerice beta blokatori, poput atenolola). Upotreba Gilenye zajedno s takvim lijekovima mogla bi dodatno usporiti otkucaje srca u prvim danima nakon početka liječenja Gilenyom.
- **Lijekove za nepravilne otkucaje srca**, poput kinidina, dizopiramide, amiodarona ili sotalola. Ne smijete uzimati Gilenyu ako uzimate takav lijek jer bi on mogao pojačati učinak na nepravilne otkucaje srca (također vidjeti „Nemojte uzimati Gilenyu“).
- **Druge lijekove:**
 - inhibitore proteaze, antiinfektivne lijekove poput ketokonazola, azolne antifungalne lijekove, klaritromicin ili telitromicin.
 - karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenitoin, efavirenz ili gospinu travu (potencijalni rizik smanjene djelotvornosti Gilenye).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Nemojte koristiti Gilenyu tijekom trudnoće, ako pokušavate zatrudnjeti ili ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti i ne koristite učinkovitu kontracepciju. Ako se Gilenya koristi tijekom trudnoće, postoji rizik da se naškodi nerođenom djetetu. Stopa urođenih mana uočena u beba koje su bile izložene Gilenyji tijekom trudnoće je oko 2 puta veća od stope uočene u općoj populaciji (u kojoj je stopa urođenih mana oko 2-3%). Najčešće prijavljene mane uključivale su srčane, bubrežne i mišićno-koštane mane.

Stoga, ako ste žena reproduktivne dobi:

- prije nego što započnete liječenje Gilenyom liječnik će Vas informirati o riziku za nerođeno dijete i zatražiti da napravite test na trudnoću, kako bi provjerio da niste trudni,
- i
- morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok uzimate Gilenyu i još dva mjeseca nakon što je prestanete uzimati kako biste izbjegli trudnoću. Porazgovarajte sa svojim liječnikom o pouzdanim metodama kontracepcije.

Vaš liječnik dat će Vam karticu na kojoj je objašnjeno zašto ne smijete zatrudnjeti dok uzimate Gilenyu.

Ako zatrudnite dok uzimate Gilenyu, odmah obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik će odlučiti da se prekine liječenje (vidjeti „Ako prestanete uzimati Gilenyu“ u dijelu 3 i također dio 4 „Moguće nuspojave“). Provest će se specijalizirano prenatalno praćenje.

Dojenje

Ne smijete dojiti dok uzimate Gilenyu. Gilenya može prijeći u majčino mlijeko i postoji rizik od ozbiljnih nuspojava za dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječnik će Vam reći da li Vam bolest dozvoljava da sigurno upravljate vozilima, uključujući bicikl, i strojevima. Ne očekuje se da bi Gilenya mogla utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Međutim, na početku liječenja morat ćete ostati u liječničkoj ambulanti ili klinici tijekom 6 sati nakon uzimanja prve doze Gilenye. Vaša sposobnost upravljanja vozilima i strojevima mogla bi za to vrijeme biti narušena, a potencijalno i nakon tog vremenskog razdoblja.

3. Kako uzimati Gilenyu

Liječenje Gilenyom će nadzirati liječnik koji ima iskustva u liječenju multiple skleroze.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je:

Odrasli:

Doza je jedna kapsula od 0,5 mg na dan.

Djeca i adolescenti (10 i više godina):

Doza ovisi o tjelesnoj težini:

- *Djeca i adolescenti s tjelesnom težinom jednakom ili manjom od 40 kg:* jedna kapsula od 0,25 mg na dan.
 - *Djeca i adolescenti s tjelesnom težinom iznad 40 kg:* jedna kapsula od 0,5 mg na dan.
- Djecu i adolescente koji započinju s jednom kapsulom od 0,25 mg na dan i kasnije dosegnu stabilnu tjelesnu težinu iznad 40 kg, liječnik će uputiti da se prebace na jednu kapsulu od 0,5 mg na dan. U ovom slučaju preporučuje se ponoviti razdoblje motrenja prve doze.

Nemojte premašiti preporučenu dozu.

Gilenya je za primjenu kroz usta.

Uzimajte Gilenyu jedanput na dan uz čašu vode. Kapsule Gilenye je uvijek potrebno progutati cijele, bez da ih se otvara. Gilenyu možete uzimati s hranom ili bez nje.

Uzimanje Gilenye u isto vrijeme svakoga dana pomoći će Vam da se sjetite kada trebate uzeti lijek.

Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati Gilenyu, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Ako uzmete više Gilenye nego što ste trebali

Ako ste uzeli previše Gilenye, odmah se javite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Gilenyu

Ako ste uzimali Gilenyu manje od mjesec dana i cijeli dan zaboravite uzeti jednu dozu, nazovite svog liječnika prije nego što uzmete sljedeću dozu. Liječnik će možda odlučiti staviti Vas na promatranje u vrijeme kad uzmete sljedeću dozu.

Ako ste uzimali Gilenyu najmanje mjeseca dana i zaboravili uzimati terapiju više od 2 tjedna nazovite svog liječnika prije nego što uzmete sljedeću dozu. Liječnik će možda odlučiti staviti Vas na promatranje u vrijeme kada uzmete sljedeću dozu. Međutim, ako ste zaboravili terapiju uzimati do 2 tjedna, možete uzeti sljedeću dozu prema planu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Gilenyu

Nemojte prestati uzimati Gilenyu ili promijeniti dozu, a da prije ne razgovarate o tome sa svojim liječnikom.

Gilenya će ostati u Vašem tijelu do 2 mjeseca nakon što je prestanete uzimati. Broj Vaših bijelih krvnih stanica (broj limfocita) također bi mogao ostati nizak za to vrijeme, a nuspojave opisane u ovoj uputi još uvijek bi se mogle pojaviti. Nakon prestanka uzimanja Gilenye možda ćete trebati pričekati 6-8 tjedana prije nego što započnete novu terapiju za MS.

Ako morate ponovo početi uzimati Gilenyu više od 2 tjedna nakon što ste je prestali uzimati, učinak na srčanu frekvenciju koji se obično javlja kada se liječenje prvi put započne mogao bi se ponovo pojaviti pa ćete trebati biti na praćenju u liječničkoj ambulanti ili klinici radi ponovnog započinjanja liječenja. Ne započinjite ponovno uzimati Gilenyu nakon što ste je prestali uzimati na više od dva tjedna ako prethodno niste zatražili savjet svog liječnika.

Vaš liječnik će odlučiti trebate li, i na koji način, biti praćeni nakon prekida uzimanja Gilenye. Odmah obavijestite svog liječnika ako mislite da Vam se multipla skleroza pogoršava nakon prekida liječenja Gilenyom. To bi moglo biti ozbiljno.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke bi nuspojave mogle biti ili postati ozbiljne

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- kašljanje sa sluzi, osjećaj nelagode u prsnom košu, vrućica (znakovi poremećaja pluća)
- infekcija herpes virusom (herpes zoster) sa simptomima kao što su mjehurići, peckanje, svrbež ili bol kože, obično na gornjem dijelu tijela ili licu. Drugi simptomi mogli bi biti vrućica i slabost u ranim fazama infekcije, nakon čega slijedi utrnulost, svrbež ili crvene mrlje uz tešku bol
- usporeni otkucaji srca (bradikardija), nepravilni otkucaji srca
- vrsta raka koji se zove karcinom bazalnih stanica, a često se javlja u obliku perlastog čvorića, iako može biti i drugačijeg oblika
- poznato je da se depresija i tjeskoba javljaju s većom učestalošću u populaciji oboljeloj od multiple skleroze te su također prijavljene u pedijatrijskih bolesnika koji su liječeni Gilenyom
- gubitak težine.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- upala pluća sa simptomima kao što su vrućica, kašalj, otežano disanje
- makularni edem (oticanje u središnjem vidnom području mrežnice u stražnjem dijelu oka) sa simptomima kao što su sjene ili slijepa pjega u središtu vidnog polja, zamućen vid, problemi s razabiranjem boja ili detalja
- smanjenje broja trombocita u krvi što povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica
- zloćudni melanom (vrsta raka kože koji se obično razvije iz nepravilnog madeža). Mogući znakovi melanoma uključuju madeže koji mijenjeju veličinu, oblik, uzdignutost ili boju tijekom vremena ili novi madeži. Madeži mogu svrbjeti, krvariti ili ulcerirati
- konvulzije, napadaji (češće u djece i adolescenata nego u odraslih)

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- poremećaj koji se naziva sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Simptomi mogu uključivati iznenadni nastup teške glavobolje, smetenost, napadaje i/ili smetnje vida
- limfom (vrsta raka koji zahvaća limfni sustav)
- karcinom pločastih stanica: vrsta raka kože koja se može pojaviti kao čvrsti crveni čvor, ranica s krastom ili nova ranica na postojećem ožiljku

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- promjena elektrokardiograma (inverzija T-vala)
- tumor povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8 (Kaposijev sarkom)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- alergijske reakcije uključujući simptome osipa ili koprivnjače praćene svrbežom, oticanje usana, jezika ili lica, za koje postoji veća vjerojatnost da će se javiti na dan kad počnete uzimati Gilenyu
- znakovi bolesti jetre (uključujući zatajenje jetre) kao što je žutilo kože ili bjeloočnica (žutica), mučnina ili povraćanje, bol s desne strane trbuha (abdomena), tamni urin (smeđe boje), osjećaj manje gladi nego inače, umor i abnormalni testovi funkcije jetre. U vrlo malom broju slučajeva zatajenje jetre moglo bi dovesti do transplantacije jetre.
- rizik od rijetke infekcije mozga koja se zove progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). Simptomi PML-a mogu biti slični relapsu MS-a. Mogu se pojaviti i simptomi kojih možda nećete biti svjesni, kao što su promjene u raspoloženju ili ponašanju, gubitak pamćenja, poteškoće s govorom i komunikacijom, koje će Vaš liječnik morati detaljnije istražiti da bi isključio PML. Stoga, ako mislite da Vam se MS pogoršava ili ako Vi ili Vaši bližnji primijetite bilo kakve nove ili neobične simptome, vrlo je važno da se što prije obratite svom liječniku
- kriptokokne infekcije (vrsta gljivične infekcije), uključujući kriptokokni meningitis sa simptomima kao što su glavobolja popraćena ukočenim vratom, osjetljivošću na svjetlost, mučninom i/ili smetenošću
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože). Mogući znakovi karcinoma Merkelovih stanica uključuju bezbolnu kvržicu boje mesa ili plavkasto-crvenu, često na licu, glavi ili vratu. Karcinom Merkelovih stanica također se može pojaviti kao čvrsti bezbolni čvor ili masa. Dugotrajna izloženost suncu i slab imunološki sustav mogu utjecati na rizik razvoja karcinoma Merkelovih stanica
- nakon prekida liječenja Gilenyom simptomi multiple skleroze se mogu vratiti i postati teži nego što su bili prije ili tijekom liječenja
- autoimuni oblik anemije (smanjene količine crvenih krvnih stanica) u kojem su crvene krvne stanice uništene (autoimuna hemolitička anemija)

Ako osjetite bilo što od navedenoga, **odmah obavijestite svoga liječnika.**

Ostale nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcija virusom gripe, sa simptomima kao što su umor, zimica, grlobolja, tupi bolovi u zglobovima ili mišićima, vrućica
- osjećaj pritiska ili boli u obrazima i čelu (sinusitis)
- glavobolja
- proljev
- bol u leđima
- krvne pretrage koje pokazuju više razine jetrenih enzima
- kašalj

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- tinea, gljivične infekcije kože (tinea versicolor)
- omaglica
- teška glavobolja, često popraćena mučninom, povraćanjem i osjetljivošću na svjetlost (znakovi migrene)
- niska razina bijelih krvnih stanica (limfocita, leukocita)
- slabost
- crveni osip koji svrbi i pecka (ekcem)
- svrbež
- povišena razina masnoća u krvi (triglicerida)
- gubitak kose
- osjećaj nedostatka zraka
- depresija
- zamućen vid (pogledajte također odjeljak o makularnom edemu pod naslovom „Neke bi nuspojave mogle biti ili postati ozbiljne“)
- hipertenzija (Gilenya može uzrokovati blago povišenje krvnog tlaka)
- bol u mišićima
- bol u zglobovima

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- niska razina određenih bijelih krvnih stanica (neutrofila)
- depresivno raspoloženje
- mučnina

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- rak limfnog sustava (limfom)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- periferno oticanje

Ako se bilo koja od navedenih nuspojava pogorša, **obavijestite svog liječnika.**

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Gilenyu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i foliji blistera iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili su vidljivi znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Gilenya sadrži

- Djelatna tvar je fingolimod.

Gilenya 0,25 mg tvrde kapsule

- Svaka kapsula sadrži 0,25 mg fingolimoda (u obliku fingolimodklorida).
- Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule: manitol, hidroksipropilceluloza, hidroksipropilbetadeks, magnezijev stearat.
Ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172).
Tinta za označavanje: šelak (E904), crni željezov oksid (E172), propilenglikol (E1520), koncentrirana otopina amonijaka (E527)

Gilenya 0,5 mg tvrde kapsule

- Svaka kapsula sadrži 0,5 mg fingolimoda (u obliku fingolimodklorida).
- Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule: manitol, magnezijev stearat
Ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172)
Tinta za označavanje: šelak (E904), dehidrirani etanol, izopropilni alkohol, butilni alkohol, propilenglikol (E1520), pročišćena voda, koncentrirana otopina amonijaka (E527), kalijev hidroksid, crni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171), dimetikon

Kako Gilenya izgleda i sadržaj pakiranja

Gilenya 0,25 mg tvrde kapsule imaju tijelo i kapicu neprozirne boje slonovače. Oznaka „FTY 0,25mg“ je otisnuta crnom tintom na kapici, a crna radialna pruga na tijelu.

Gilenya 0,5 mg tvrde kapsule imaju bijelo neprozirno tijelo i svijetložutu neprozirnu kapicu. Oznaka „FTY0.5 mg“ otisnuta je na kapici crnom tintom, a dvije pruge otisnute su na tijelu kapsule žutom tintom.

Gilenya 0,25 mg kapsule su dostupne u pakiranjima koja sadrže 7 ili 28 kapsula. Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Gilenya 0,5 mg kapsule su dostupne u pakiranjima koja sadrže 7, 28 ili 98 kapsula ili u višestrukim pakiranjima koja sadrže 84 kapsula (3 pakiranja od 28 kapsula). Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1526
Slovenija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Slovenija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>