

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Gilenya 0,25 mg hörð hylki

Gilenya 0,5 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Gilenya 0,25 mg hörð hylki

Hvert 0,25 mg hart hylki inniheldur 0,25 mg af fingolimodi (sem hýdróklóríð).

Gilenya 0,5 mg hörð hylki

Hvert 0,5 mg hart hylki inniheldur 0,5 mg af fingolimodi (sem hýdróklóríð).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Gilenya 0,25 mg hörð hylki

Hylkið er 16 mm með beinhvítu ógegnisæju loki og botni, með „FTY 0.25mg“ prentuðu með svörtu bleki á lokið og strik prentað með svörtu bleki umhverfis botninn.

Gilenya 0,5 mg hörð hylki

Hylkið er 16 mm með skærgulu ógegnisæju loki og hvítum ógegnisæjum botni með „FTY0.5 mg“ prentuðu með svörtu bleki á lokið og tvö strik prentuð með gulu bleki umhverfis botninn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Gilenya er ætlað til nota sem einlyfjameðferð til að breyta sjúkdómsferli hjá eftirfarandi fullorðnum sjúklingum og börnum, 10 ára og eldri, með afar virka gerð af MS-sjúkdómi (multiple sclerosis) með köstum og bata á milli:

- Sjúklingum með afar virkan sjúkdóm þrátt fyrir heila og fullnægjandi meðferðarlotu með að minnsta kosti einni sjúkdómstemplandi lyfjameðferð (disease modifying therapy) (sjá upplýsingar um undantekningar og útskilnaðartímabil (washout periods) í kafla 4.4 og 5.1).
eða
- Sjúklingum með alvarlegan MS-sjúkdóm með köstum og bata á milli sem versnar hratt og markast af 2 eða fleiri köstum sem valda fötlun á einu ári, og með 1 eða fleiri meinsemdir sem hlaða upp gadolinium við segulómun á höfði eða marktæka aukningu á hleðslu meinsemdar á T2 samanborið við segulómun sem gerð er stuttu áður.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð sjúklinga með MS-sjúkdóm skal hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Hjá fullorðnum er ráðlagður skammtur af fingolimodi eitt 0,5 mg hylki til inntöku einu sinni á sólarhring.

Hjá börnum (10 ára og eldri) er ráðlagður skammtur háður líkamsþyngd:

- Börn með líkamsþyngd ≤ 40 kg: eitt 0,25 mg hylki til inntöku einu sinni á sólarhring.
- Börn með líkamsþyngd >40 kg: eitt 0,5 mg hylki til inntöku einu sinni á sólarhring.

Hjá börnum sem hefja meðferð með 0,25 mg hylkjum og ná síðar stöðugri líkamsþyngd yfir 40 kg skal skipt yfir á meðferð með 0,5 mg hylkjum.

Þegar skipt er frá 0,25 mg skammti í 0,5 mg skammt einu sinni á sólarhring er ráðlagt að að haga eftirliti á sama hátt eftir fyrsta skammt eins og við upphaf meðferðar.

Ráðlagt er að haga eftirliti á sama hátt eftir fyrsta skammt eins og við upphaf meðferðar, þegar gert er hlé á meðferð:

- í 1 sólarhring eða lengur á fyrstu 2 vikum meðferðar.
- lengur en í 7 sólarhringa á 3. og 4. viku meðferðar.
- lengur en í 2 vikur eftir eins mánaðar meðferð.

Ef hlé á meðferð er styttra en tilgreint er hér að framan, skal halda meðferð áfram með næsta skammti samkvæmt áætlun (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Gilena skal nota með varúð hjá sjúklingum 65 ára og eldri vegna ófullnægjandi upplýsinga um öryggi og verkun (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Fingolimod var ekki rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í lykilrannsóknunum á MS-sjúkdómi. Samkvæmt klínískum lyfjafræðilegum rannsóknum er ekki þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með allt frá vægri til verulegrar skerðingar á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Gilena má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3). Þó að ekki sé þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi skal gæta varúðar þegar meðferð er hafin hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun fingolimods hjá börnum yngri en 10 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum á aldrinum 10-12 ára (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Lyfjagjöf

Lyfið er til inntöku.

Gilena má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Hylkin skal alltaf gleypa heil, án þess að opna þau.

4.3 Frábendingar

- Ónæmisbælingarheilkenni.
- Sjúklingar með aukna hættu á tækifærissýkingum, þ.m.t. ónæmisbældir sjúklingar (þ. á m. þeir sem eru á ónæmisbælandi meðferð og þeir sem eru ónæmisbældir vegna fyrri meðferða).
- Alvarlegar virkar sýkingar, virkar langvinnar sýkingar (lifrabólga, berklar).
- Virkir illkynja sjúkdómar.
- Verulega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).
- Sjúklingar sem á síðustu 6 mánuðum fengu hjartadrep, hvikula hjartaöng, slag/skammvinnt blóðþurrðarkast, ómeðhöndlaða hjartabilun (sem krefst meðferðar á sjúkrahúsi) eða hjartabilun af flokki III/IV samkvæmt NYHA (New York Heart Association) (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar með verulegar taktruflanir í hjarta sem þurfa á meðferð að halda með lyfjum við hjartsláttartruflunum af flokki Ia eða flokki III (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar með gáttasleglarof af 2. gráðu Mobitz gerð II eða gáttasleglarof af þriðju gráðu eða heilkenni sjúks sínushnúts, ef þeir eru ekki með gangráð (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar með QT bil í upphafi ≥ 500 millisekúndur (sjá kafla 4.4).
- Meðganga og konur sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hægur hjartsláttur

Við upphaf meðferðar hægir tímabundið á hjartslætti og einnig getur orðið seinkun á leiðni milli gátta og slegla, þar með talið einstök tilvik tímabundins, algjör gáttasleglarofs sem gengur til baka af sjálfu sér (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Eftir fyrsta skammtinn hægir á hjartslætti innan klukkustundar, og hámarkslækkun hjartsáttartíðni næst innan 6 klst. Þessi áhrif vara næstu daga, en eru yfirleitt vægari, og venjulega dregur úr þeim á næstu vikum. Við áframhaldandi notkun lyfsins nálgast meðalhjartsláttartíðni upphafleg gildi innan mánaðar. Hins vegar getur verið að hjartsláttartíðni einstaka sjúklinga nái ekki upphaflegum gildum fyrir lok fyrsta mánaðarins. Leiðnitruflanir voru yfirleitt tímabundnar og án einkenna. Venjulega þörfnuðust þær ekki meðferðar og hurfu á fyrstu 24 klukkustundunum eftir að meðferð var hafin. Ef nauðsyn krefur má vinna á móti hægari hjartslætti af völdum fingolimods með því að gefa atrópín eða isoprenalín skammta með inndælingu.

Taka skal hjartalínurit og mæla blóðþrýsting hjá öllum sjúklingum áður en fyrsti skammtur af Gilenya er gefinn og 6 klst. eftir að fyrsti skammtur hefur verið gefinn. Hafa skal eftirlit með öllum sjúklingum í 6 klukkustundir með tilliti til vísbendinga og einkenna um hægjan hjartslátt með því að mæla hjartsláttartíðni og blóðþrýsting á klukkustundar fresti. Ráðlagt er að taka samfellt (rauntíma) hjartalínurit meðan á þessu 6 klst. tímabili stendur.

Ráðlagt er að haga eftirliti á sama hátt eftir fyrsta skammt eins og við upphaf meðferðar þegar skipt er frá 0,25 mg skammti yfir í 0,5 mg skammt á sólarhring.

Ef einkenni sem tengjast hægum hjartslætti koma fram eftir að skammtur er tekinn inn skal veita viðeigandi meðferð eftir því sem þörf er á og halda áfram að hafa eftirlit með sjúklingnum þar til einkennin hafa horfið. Ef sjúklingur þarf á lyfjagjöf að halda vegna einkenna meðan á eftirliti eftir fyrsta skammt stendur, skal hafa eftirlit með sjúklingnum yfir nótt á sjúkrastofnun og haga eftirliti á sama hátt og eftir fyrsta skammt, eftir gjöf annars skammts af Gilenya.

Ef hjartsláttartíðni eftir 6 klst. er sú lægsta síðan fyrsti skammturinn var gefinn (sem bendir til þess að hámarkslyfhrif á hjarta séu ekki enn komin fram), skal framlengja eftirlit um að minnsta kosti 2 klst. og þar til hjartsláttartíðni eykst á ný. Að auki, ef hjartsláttartíðni er <45 slög á mínútu hjá fullorðnum, <55 slög á mínútu hjá börnum 12 ára og eldri eða <60 slög á mínútu hjá börnum 10 ára til yngri en 12 ára, eða hjartalínuritið sýnir nýtilkomið gáttasleglarof af 2. gráðu eða hærra eða QTc bil ≥ 500 millisekúndur, eftir 6 klst., skal framlengja eftirlitið (í að minnsta kosti eftirlit yfir nótt) og halda skal eftirliti áfram þar til niðurstöður þessara rannsókna hafa náð upphaflegum gildum. Ef fram kemur gáttasleglarof af 3. gráðu, á einhverjum tímapunkti, skal einnig framlengja eftirlitið (í að minnsta kosti eftirlit yfir nótt).

Áhrifin á hjartsláttartíðni og leiðni milli gátta og slegla geta komið fram að nýju þegar meðferð með fingolimodi er hafin aftur, háð því hversu langt hlé var gert á meðferðinni og hversu langt er síðan meðferðin hófst. Ráðlagt er að haga eftirliti á sama hátt eftir fyrsta skammt eins og við upphaf meðferðar, þegar gert er hlé á meðferð (sjá kafla 4.2).

Örsjaldan hefur verið greint frá viðsnúnum T-bylgjum hjá fullorðnum sjúklingum á meðferð með fingolimodi. Ef viðsnúningur T-bylgna á sér stað skal lækurinn tryggja að engin tengd einkenni hjartavöðvablóðþurrðar séu til staðar. Ef grunur er um hjartavöðvablóðþurrð er ráðlagt að leita ráða hjá hjartalækni.

Vegna hættu á alvarlegum breytingum á hjartsláttartakti eða verulegum hægslætti á ekki að nota Gilenya hjá sjúklingum með leiðslurof í gáttum (sino-atrial heart block), sögu um hægslátt með einkennum, endurtekin yfirlit eða hjartastopp, eða hjá sjúklingum með marktæka lengingu QT bils (QTc >470 millisekúndur (fullorðnar konur), QTc >460 millisekúndur (stúlkubörn) eða >450 millisekúndur (fullorðnir karlar og drengir)), háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á eða verulegan kæfisvefn (sjá einnig kafla 4.3). Einungis skal íhuga meðferð með Gilenya hjá slíkum sjúklingum ef væntanlegur ávinningur er meiri en hugsanleg áhætta og ráða leitað hjá hjartalækni áður en meðferð er hafin til að ákvarða viðeigandi eftirlit. Mælt er með framlengdu eftirliti, þ.e. að minnsta kosti yfir nótt, við upphaf meðferðar (sjá einnig kafla 4.5).

Fingolimod hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með hjartsláttaróreglu sem þarfnast meðferðar með lyfjum við hjartsláttaróreglu af flokki I a (t.d. kínidíni eða disopyramíði) eða flokki III (t.d. amiodaroni eða sotaloli). Lyf við hjartsláttaróreglu af flokki Ia og flokki III hafa tengst tilvikum af „torsades de pointes“ hjá sjúklingum með hægtakt (sjá kafla 4.3).

Reynsla af Gilenya er takmörkuð hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með betablokkum, kalsíumgangalokum sem hægja á hjartslætti (t.d. verapamili eða diltiazemi) eða öðrum lyfjum sem geta hægð á hjartslætti (t.d. ivabradíni, digoxíni, andkólínesterasalyfjum eða pilocarpíni). Vegna þess að í upphafi meðferðar með fingolimodi getur hjartsláttartíðni lækkað (sjá einnig kafla 4.8, Hægur hjartsláttur), getur samhliða notkun þessara lyfja við upphaf meðferðar valdið verulegum hægslætti og leiðslurofi. Vegna hugsanlegra samanlagðra áhrifa á hjartsláttartíðni á ekki að hefja meðferð með Gilenya hjá sjúklingum sem eru samhliða á meðferð með þessum lyfjum (sjá einnig kafla 4.5). Einungis skal íhuga meðferð með Gilenya hjá slíkum sjúklingum ef væntanlegur ávinningur er meiri en hugsanleg áhætta. Ef verið er að íhuga meðferð með Gilenya skal leita álits hjá hjartalækni varðandi það að skipta yfir á lyf sem hægja ekki á hjartslætti, áður en meðferð hefst. Ef ekki er hægt að stöðva meðferðina sem hægir á hjartslætti, skal leita álits hjá hjartalækni til að ákvarða viðeigandi eftirlit í tengslum við fyrsta skammt, en mælt er með framlengdu eftirliti, þ.e. að minnsta kosti yfir nótt (sjá einnig kafla 4.5).

QT bil

Í ítarlegri rannsókn á QT bili þegar komið var jafnvægi við gjöf 1,25 mg eða 2,5 mg af fingolimodi, og meðan neikvæð áhrif fingolimods á hjartsláttartíðni voru enn til staðar, leiddi meðferð með fingolimodi til lengingar á QTc bili, með efri mörk 90% CI $\leq 13,0$ ms. Ekkert samband er milli skammta eða útsetningar – svörunar fyrir fingolimodi og lengingu QTc bils. Engin ákveðin merki eru um aukna tíðni mikilla frávíka (outliers) á QTc bili, hvorki í heild né sem breytingu frá upphafsgildum, í tengslum við fingolimod meðferð.

Klínískt mikilvægi þessa er óþekkt. Í rannsóknum á MS hafa ekki sést klínískt mikilvæg áhrif á lengingu QTc bils en sjúklingar sem voru í hættu á að fá QT lengingu voru ekki teknir inn í klínískar rannsóknir.

Forðast skal notkun lyfja sem geta lengt QTc bilið hjá sjúklingum sem hafa áhættuþætti sem eru mikilvægir í þessu sambandi, til dæmis of lágt kalíum eða meðfædda lengingu á QT bili.

Ónæmisbælandi áhrif

Fingolimod hefur ónæmisbælandi áhrif sem ýta undir sýkingahættu hjá sjúklingum, þ.m.t. tækifærissýkingar sem geta verið banvænar og auka hættuna á myndun eítílfrumukrabbameins og annarra illkynja sjúkdóma, sérstaklega í húð. Læknar skulu fylgjast vandlega með sjúklingum. Sérstaklega þeim sem eru með samhliða sjúkdóma eða þekkta áhættuþætti eins og fyrri ónæmisbælandi meðferð. Ef grunur er um slíka áhættu skal læknirinn íhuga að hætta meðferð í hverju einstöku tilviki (sjá einnig kafla 4.4 „Sýkingar“ og „Æxli í húð“ og kafla 4.8 „Eítílfrumukrabbamein“).

Sýkingar

Kjarni lyfhrifa fingolimods er skammtaháð fækkun eítílfrumna í blóði niður í 20-30% af upphafsgildum. Þetta er vegna afturkræfrar bindingar eítílfrumna í eítílvef (sjá kafla 5.1).

Áður en meðferð með Gilenya er hafin á nýleg heildartalning blóðkorna (þ.e. gerð innan síðastliðinna 6 mánaða eða eftir að fyrri meðferð er hætt) að liggja fyrir. Einnig er mælt með reglulegu eftirliti með heildarfjölda blóðkorna meðan á meðferð stendur, eftir 3 mánuði og að minnsta kosti árlega þaðan í frá, og ef einkenni sýkingar koma fram. Ef staðfestur heildarfjöldi eítílfrumna er $<0,2 \times 10^9/l$, skal gera hlé á meðferð þar til gildin eru aftur orðin eðlileg, vegna þess að í klínískum rannsóknum var meðferð með fingolimodi rofin hjá sjúklingum sem voru með heildarfjölda eítílfrumna $<0,2 \times 10^9/l$.

Hjá sjúklingum sem hafa alvarlega virka sýkingu skal fresta byrjun meðferðar með Gilenya þar til sýkingin er horfin.

Áhrif Gilenya á ónæmiskerfið geta aukið hættuna á sýkingum, þar með talið tækifærissýkingum (sjá kafla 4.8). Beita skal öruggum greiningaraðferðum og áhrifaríkri meðferð hjá sjúklingum sem fá einkenni sýkingar meðan á meðferð stendur. Við mat sjúklings sem grunur er um að sé með sýkingu sem gæti verið alvarleg skal íhuga að vísa honum til læknis með reynslu í meðhöndlun sýkinga. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að greina læknum tafarlaust frá einkennum sýkingar meðan á meðferð stendur.

Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal íhuga að hætta meðferð með Gilenya og ekki hefja hana að nýju fyrir en að tekið hefur verið tillit til mats á áhættu/ávinningi.

Brotthvarf fingolimods eftir að meðferð er hætt getur tekið allt að tvo mánuði og því skal gæta árvekni m.t.t. sýkinga á þessu tímabili. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að tilkynna öll einkenni sýkingar í allt að tvo mánuði eftir að meðferð með fingolimodi lýkur.

Herpesveirusýking

Alvarleg, lífshættuleg og stundum banvæn tilvik heilabólgu, heilahimnubólgu eða heilahimnu- og heilabólgu af völdum *herpes simplex* og *varicella zoster* veiru hafa komið fyrir með Gilenya hvenær sem er á meðferðartímanum. Ef heilabólga, heilahimnubólga eða heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru kemur fram á að hætta meðferð með Gilenya og hefja viðeigandi meðferð við viðkomandi sýkingu.

Meta þarf sjúklinga með tilliti til ónæmis fyrir hlaupabólu (*varicella*) áður en meðferð með Gilenya hefst. Ráðlagt er að mæla mótEfni gegn hlaupabólu-ristilveiru (*varicella zoster virus*) áður en meðferð með fingolimodi er hafin hjá sjúklingum með sögu um hlaupabólu sem ekki hefur verið staðfest af heilbrigðisstarfsmanni eða sem ekki eru með skráða fulla bólusetningu með hlaupabólubóluefni. Full bólusetning með hlaupabólubóluefni er ráðlögð hjá sjúklingum sem ekki eru með mótEfni, áður en meðferð með Gilenya er hafin (sjá kafla 4.8). Fresta skal byrjun meðferðar með fingolimodi í 1 mánuð til þess að bólusetningin nái fullri verkun.

Mengisbólga af völdum *cryptococca* (*cryptococcal meningitis*)

Greint hefur verið frá tilvikum mengisbólgu af völdum *cryptococca* (sveppasýking), stundum banvænum, eftir markaðssetningu lyfsins eftir um það bil 2-3 ára meðferð, en nákvæm tengsl við lengd meðferðar eru þó óþekkt (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með einkenni sem samræmast mengisbólgu af völdum *cryptococca* (t.d. höfuðverk ásamt geðrænum breytingum svo sem ringlun, ofskynjunum og/eða persónuleikabreytingum) skulu tafarlaust gangast undir sjúkdómsgreiningu. Ef mengisbólga af völdum *cryptococca* greinist skal gera hlé á meðferð með fingolimod og hefja viðeigandi meðferð. Veita skal fjölfaglega ráðgjöf (þ.e. sérfræðingur í smitsjúkdómum) ef leyft verður að hefja meðferð með fingolimod að nýju.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (*progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)*)

Greint hefur verið frá ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum á meðferð með fingolimodi eftir að lyfið var sett á markað (sjá kafla 4.8). PML er tækifærissýking af völdum John Cunningham (JC) veiru, sem getur verið banvæn eða valdið verulegri fötlun. Tilvik PML hafa komið fram eftir um það bil 2-3 ára meðferð með lyfinu einu sér án þess að sjúklingurinn hafi áður fengið natalizumab. Enda þótt áætluð hætta virðist aukast við uppsafnaða útsetningu með tímanum, eru nákvæm tengsl við lengd meðferðar óþekkt. Önnur tilvik PML hafa komið fram hjá sjúklingum sem voru áður á meðferð með natalizumabi, en tengsl þess við PML eru þekkt. PML getur einungis komið fram ef JC-veirusýking er til staðar. Ef prófað er fyrir JC-veiru skal hafa í huga að áhrif eitilfrumnafeðar á nákvæmni prófana fyrir mótEfnum gegn JC-veiru hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum á meðferð með fingolimod. Einnig skal hafa í huga að neikvætt próf fyrir mótEfnum gegn JC-veiru útilokar ekki möguleika á síðari JC-veirusýkingum. Segulómun í upphafi skal liggja fyrir áður en meðferð með fingolimod er hafin (yfirleitt tekin innan 3 mánaða) sem viðmið. Niðurstöður segulómunar geta verið augljósar áður en klínísk teikn og einkenni koma fram. Við reglubundna segulómun (í samræmi við ráðleggingar í hverju landi og á hverjum stað fyrir sig) skulu lækna fylgjast með vefjaskemmdum sem benda til PML. Íhuga má að nota segulómun sem hluta af aukinni árvekni hjá sjúklingum sem taldir eru í aukinni hættu á að fá PML. Greint hefur verið frá einkennalausri PML samkvæmt niðurstöðum úr segulómun og jákvæðu JCV DNA í heila- og mænuvökva hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fingolimodi. Ef grunur er um PML skal tafarlaust framkvæma segulómun til greiningar og gera hlé á meðferð með fingolimod þar til PML hefur verið útilokað.

HPV-sýkingar (*human papilloma virus*)

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá HPV-sýkingum, þ.m.t. totuvörtum (papilloma), misvexti (dysplasia), vörtum og HPV-tengdu krabbameini meðan á meðferð með fingolimod stendur (sjá kafla 4.8). Vegna ónæmisbælandi eiginleika fingolimods skal íhuga bólusetningu gegn HPV áður en meðferð með fingolimod er hafin að teknu tilliti til ráðlegginga um bólusetningar. Mælt er með krabbameinsskoðun, þar með talið leghálsstroki (Pap strok), í samræmi við viðtekna umönnun.

Sjónudepilsbjúgur

Greint hefur verið frá sjónudepilsbjúg með eða án áhrifa á sjón, hjá 0,5% sjúklinga á meðferð með fingolimodi 0,5 mg, aðallega á fyrstu 3-4 mánuðum meðferðar (sjá kafla 4.8). Því er mælt með augnskoðun 3-4 mánuðum eftir að meðferð hefst. Ef sjúklingar greina frá sjóntruflunum á einhverjum tímamarki meðan á meðferð stendur skal meta ástand augnbotna, þ.m.t. sjónudepils.

Sjúklingar sem hafa sögu um æðubólgu og sjúklingar með sykursýki eru í aukinni hættu á að fá sjónudepilsbjúg (sjá kafla 4.8). Fingolimod hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa MS-sjúkdóm ásamt sykursýki. Mælt er með því að sjúklingar með MS-sjúkdóm ásamt sykursýki eða sögu um æðubólgu gangist undir augnskoðun áður en meðferð er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur.

Áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum með sjónudepilsbjúg hefur ekki verið metin. Mælt er með því að meðferð með Gilenya sé hætt ef sjúklingur fær sjónudepilsbjúg. Ákvörðun um hvort hefja skuli meðferð að nýju eftir að sjónudepilsbjúgur hefur gengið til baka skal taka með tilliti til væntanlegs ávinnings og hugsanlegrar áhættu fyrir hvern og einn sjúkling.

Lifrarskaði

Greint hefur verið frá hækkun lifrarensíma, sérstaklega alanín-amínótransferasa (ALAT) en einnig gamma-glútamýl-transferasa (GGT) og aspartat-transamínasa (ASAT) hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm á meðferð með fingolimodi. Einnig hefur verið greint frá nokkrum tilvikum bráðrar lifrabilunar þar sem lifrarígræðsla var nauðsynleg og klínískt marktækum lifrarskaða. Teikn um lifrarskaða þ.m.t. greinileg hækkun lifrarensíma í sermi og hækkun heildarbilirúbíns hafa komið fram strax tíu dögum eftir fyrsta skammt og einnig hefur verið greint frá slíku eftir langvarandi notkun. Í klínískum rannsóknum urðu hækkanir á ALAT, sem námu þreföldum eðlilegum efri mörkum eða meira, hjá 8,0% fullorðinna sjúklinga á meðferð með fingolimodi 0,5 mg, samanborið við 1,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hækkanir sem námu fimmföldum eðlilegum efri mörkum komu fram hjá 1,8% sjúklinga á fingolimodi og 0,9% sjúklinga á lyfleysu. Í klínískum rannsóknum var meðferð með fingolimodi hætt ef hækkunin fór yfir fimmföld eðlileg efri mörk. Hækkun lifrartransamínasa endurtók sig hjá sumum sjúklingum þegar þeim var gefið lyfið að nýju, sem styður að um orsakasambengi við fingolimod sé að ræða. Í klínískum rannsóknum urðu hækkanir á transamínösum hvenær sem var meðan á meðferðinni stóð þótt meirihlutinn kæmi fram á fyrstu 12 mánuðunum. Transamínasapéttni í sermi varð aftur eðlileg innan u.þ.b. 2 mánaða eftir að meðferð með fingolimodi var hætt.

Fingolimod hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlegar undirliggjandi lifrarskemmdir (Child-Pugh flokkur C) og skal því ekki notað hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.3).

Vegna ónæmisbælandi eiginleika fingolimods skal fresta byrjun meðferðar hjá sjúklingum með bráða veirulifrabólgu þar til lifrabólgan hefur gengið til baka.

Nýlegar mælingar (þ.e. gerðar innan síðastliðinna 6 mánaða) á transamínasagildum og bilirúbíni skulu liggja fyrir áður en meðferð hefst. Þegar engin klínísk einkenni eru til staðar skal mæla gildi lifrartransamínasa og bilirúbíns í sermi eftir 1, 3, 6, 9 og 12 mánuði á meðferð og reglulega eftir það þangað til 2 mánuðum eftir að notkun Gilenya hefur verið hætt. Ef engin klínísk einkenni eru til staðar og lifrartransamínasar eru umfram þreföld en innan við fimmföld eðlileg efri mörk án aukningar á bilirúbíni í sermi þarf að koma á tíðara eftirliti, m.a. með bilirúbíni í sermi og alkalískum fosfatasa (ALP), til þess að ákvarða hvort frekari aukning hafi orðið og til þess að greina aðra hugsanlega ástæðu starfstruflana í lifur. Ef gildi lifrartransamínasa eru að minnsta kosti fimmföld eðlileg efri mörk eða að minnsta kosti þreföld eðlileg efri mörk ásamt einhverri aukningu á bilirúbíni í sermi á að hætta notkun Gilenya. Hafa á áframhaldandi eftirlit með lifrarstarfsemi. Ef sermisgildi færast í eðlilegt horf (og starfstruflun í lifur er af öðrum orsökum) má hefja meðferð með Gilenya að nýju eftir vandlegt mat á ávinningi og áhættu fyrir sjúklinginn.

Hjá sjúklingum sem fá einkenni sem benda til truflunar á lifrarstarfsemi, svo sem óútskýrða ógleði, uppköst, kviðverki, þreytu, lystarleysi eða gulu og/eða dökkt þvag, skal mæla lifrarendím og bilirúbín tafarlaust og hætta meðferð ef verulegar lifrarskemmdir eru staðfestar. Ekki á að hefja meðferð að nýju nema ef hægt er að staðfesta aðrar líklegar orsakir á teikum og einkennum lifrarskaða.

Þó að engar upplýsingar liggi fyrir um að sjúklingar sem hafa fengið lifrarsjúkdóma séu í aukinni hættu á að fá hækkuð gildi á niðurstöðum blóðrannsóknna á lifrarstarfsemi þegar þeir eru á meðferð með Gilenya, skal gæta varúðar við notkun Gilenya hjá sjúklingum sem hafa sögu um alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Áhrif á blóðþrýsting

Sjúklingar með háan blóðþrýsting sem ekki hafði tekist að lækka með lyfjum voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum fyrir markaðssetningu og sérstakrar varúðar er þörf ef sjúklingar með vanmeðhöndlaða blóðþrýstingshækkun fá meðferð með Gilenya.

Í klínískum rannsóknum á MS varð um það bil 3 mmHg hækkun á slagbilsþrýstingi hjá sjúklingum sem voru á meðferð með 0,5 mg af fingolimodi og um það bil 1 mmHg hækkun á lagbilsþrýstingi, sem kom fyrst fram um það bil 1 mánuði eftir að meðferð hófst og hélst við áframhaldandi meðferð. Í samanburðarrannsókninni með lyfleysu sem stóð í 2 ár var greint frá háþrýstingi sem aukaverkun hjá 6,5% sjúklinga sem fengu 0,5 mg af fingolimodi og 3,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Því skal hafa reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi meðan á meðferð stendur.

Áhrif á öndun

Lítillsháttar skammtaháðar lækkanir á FEV₁ (forced expiratory volume) og kolmónoxíðflutningsgetu lungna (diffusion capacity for carbon monoxide (DLCO)) sáust hjá þeim sem voru á meðferð með fingolimodi. Þær komu fram á fyrsta mánuði meðferðar og héldust stöðugar eftir það. Gæta skal varúðar við notkun Gilenya hjá sjúklingum með alvarlega öndunarfærasjúkdóma, bandvefsmýndun í lungum og langvinnan teppusjúkdóm í lungum (sjá kafla 4.8).

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome)

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis (PRES) við notkun 0,5 mg skammts í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.8). Einkennin sem greint hefur verið frá eru m.a. skyndilegur slæmur höfuðverkur, ógleði, uppköst, breyting á andlegu ástandi, sjóntruflanir og krampar. Einkenni afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis (PRES) ganga yfirleitt til baka en geta þróast yfir í blóðþurrðarheilaslag eða heilablæðingu. Töf á greiningu og meðferð getur haft varanlegar afleiðingar í taugakerfi. Ef grunur er um afturkræft aftara heilakvillaheilkenni skal stöðva meðferð með Gilenya.

Fyrri meðferð með ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi lyfjum

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta verkun og öryggi fingolimods þegar sjúklingum er skipt af meðferð með teriflunomidi, dimetyl fumarati eða alemtuzumabi yfir á Gilenya. Þegar sjúklingar skipta af annarri sjúkdómstemprandi lyfjameðferð yfir á Gilenya verður að íhuga helmingunartíma brotthvarfs og verkunarhátt hinnar meðferðarinnar til að forðast samanlögð áhrif á ónæmiskerfið og jafnframt til að lágmarka hættu á endurvirkjun sjúkdómsins. Mælt er með heildartalningu blóðkorna áður en meðferð með Gilenya er hafin til að tryggja að áhrif fyrri meðferðar á ónæmiskerfið (þ.e. blóðfrumnafæð) hafi gengið til baka.

Almennt má hefja meðferð með Gilenya strax eftir að meðferð með interferoni eða glatiramer asetati er hætt.

Fyrir dimetyl fumarat á útskilnaðartímabilið (washout period) að vera nægilega langt til að niðurstöður heildartalningar blóðkorna sýni eðlileg gildi áður en meðferð með Gilenya er hafin.

Vegna langs helmingunartíma brotthvarfs natalizumabs tekur brotthvarf yfirleitt allt að 2-3 mánuði eftir að meðferð er hætt. Brotthvarf teriflunomids úr plasma er einnig hægt. Ef brotthvarfi er ekki hraðað getur úthreinsun teriflunomids úr plasma tekið frá nokkrum mánuðum upp í 2 ár. Hraðað brotthvarf eins og það er skilgreint í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir teriflunomid er ráðlagt eða að öðrum kosti skal útskilnaðartímabilið ekki vera styttra en 3,5 mánuðir. Gæta þarf varúðar hvað varðar samhliða áhrif á ónæmiskerfið þegar sjúklingum er skipt af meðferð með natalizumabi eða teriflunomidi yfir á meðferð með Gilenya.

Alemtuzumab hefur mikil og langvarandi ónæmisbælandi áhrif. Þar sem raunveruleg lengd þessara áhrifa er ekki þekkt er ekki ráðlagt að hefja meðferð með Gilenya eftir meðferð með alemtuzumabi nema ávinningur slíkrar meðferðar vegi augljóslega upp á móti áhættunni fyrir tiltekinn sjúkling.

Ákvörðun um að veita langvarandi samhliða meðferð með barksterum skal taka að vandlega íhuguðu máli.

Samhliða meðferð með öflugum CYP450 virkjum

Gæta skal varúðar við samhliða notkun fingolimods og öflugra CYP450 virkja. Samhliða meðferð með jóhannesarjurt (jónsmessurinna, St. John's Wort) er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Illkynja sjúkdómar

Illkynja sjúkdómar í húð

Greint hefur verið frá grunnfrumkrabbameini og öðrum æxlum í húð, þ.m.t. illkynja sortuæxli, flöguþekjukrabbameini, Kaposi-sarkmeini og Merkel-frumkrabbameini hjá sjúklingum á meðferð með Gilenya (sjá kafla 4.8). Vera skal á varðbergi gagnvart sárnum á húð og ráðlagt er að framkvæma lækisfræðilegt mat á húðinni þegar meðferð hefst og síðan á 6 til 12 mánaða fresti að teknu tilliti til klínískis mats. Vísa skal sjúklingnum til húðsjúkdómalæknis ef grunsamleg sár greinast.

Vegna þess að hugsanleg hætta er á illkynja vexti í húð skal vara sjúklinga á meðferð með fingolimodi við útsetningu fyrir sólarljósi án varnar. Þessir sjúklingar skulu ekki fá samhliða ljósmeðferð með UV-B-geislum eða PUVA-geislameðferð.

Eitilfrumkrabbamein

Greint hefur verið frá eitilfrumkrabbameini í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.8). Tilvikin sem greint var frá voru misleit (heterogeneous) í eðli sínu, aðallega non-Hodgkins eitilfrumkrabbamein þ.m.t. B-frumugerðar og T-frumugerðar eitilfrumkrabbamein. T-frumugerðar eitilfrumkrabbamein í húð (sveplíki, mycosis fungoides) hafa komið fram. Banvænt tilvik eitilfrumkrabbameins af B-frumugerð sem var jákvætt fyrir Epstein-Barr veiru hefur einnig komið fram. Ef grunur er um eitilfrumkrabbamein á að hætta meðferð.

Konur sem geta orðið þungaðar

Vegna hættu fyrir fóstur á ekki að nota fingolimod á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar sem nota ekki örugga getnaðarvörn. Áður en meðferð hefst á að upplýsa konur sem geta orðið þungaðar um hættu fyrir fóstur, að þær verði að vera með neikvætt þungunarpróf og verði að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 2 mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.3 og 4.6 og upplýsingar í upplýsingapakka fyrir lækna).

Tútnaðar meinsemdir (tumefactive lesions)

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum tútnaðra meinsemda tengdum MS kasti. Í tilvikum alvarlegra kasta, skal framkvæma segulómun til að útiloka tútnaðar meinsemdir. Læknar skulu íhuga í hverju tilviki fyrir sig að hætta meðferð með ávinning og áhættu fyrir einstaklinginn í huga.

Endurkoma sjúkdóms (afturkast) þegar meðferð með fingolimodi hefur verið hætt

Eftir markaðssetningu hefur mjög sjaldan komið fram alvarleg versnun sjúkdóms hjá sjúklingum sem hætta notkun fingolimod. Þetta hefur yfirleitt komið í ljós innan 12 vikna eftir að meðferð með fingolimodi hefur verið hætt en einnig hefur verið greint frá þessu allt að 24 vikum eftir að meðferð með fingolimodi hefur verið hætt. Því á að gæta varúðar þegar meðferð með fingolimodi er hætt. Ef talið er nauðsynlegt að hætta meðferð með fingolimodi á að hafa í huga mögulega endurkoma sjúkdóms með óhemjumikla sjúkdómsvirkni og fylgjast á með sjúklingum með tilliti til viðeigandi teikna og einkenna og hefja meðferð við hæfi eftir því sem við á (sjá „Meðferð hætt“ hér fyrir neðan).

Meðferð hætt

Ef ákvörðun er tekin um að hætta meðferð með Gilenya þurfa að líða 6 vikur án meðferðar, vegna helmingunartímans, til þess að fingolimod hverfi úr blóðinu (sjá kafla 5.2). Fjöldi eitilfrumna nær stigvaxandi aftur eðlilegum mörkum innan 1-2 mánaða hjá flestum sjúklingum eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 5.1) þó svo að það geti tekið mun lengri tíma að ná eðlilegum mörkum hjá sumum sjúklingum. Ef önnur lyfjameðferð er hafin á þessu tímabili leiðir það til samhliða útsetningar fyrir þeirri meðferð og fingolimodi. Notkun ónæmisbælandi lyfja fljótlega eftir að meðferð með Gilenya er hætt getur leitt til samanlagðra áhrifa á ónæmiskerfið og skal því gæta varúðar.

Gæta skal varúðar þegar fingolimod meðferð er hætt vegna hættu á afturkasti (sjá „Endurkoma sjúkdóms (afturkast) þegar meðferð með fingolimodi hefur verið hætt“ hér fyrir ofan). Ef nauðsynlegt er talið að hætta meðferð með Gilenya, skal fylgjast með sjúklingum á þessum tíma með tilliti til viðeigandi einkenna hugsanlegrar endurkomu sjúkdóms.

Áhrif á mótefnaælingar

Þar sem fingolimod veldur fækkun eitilfrumna í blóðrás með endurdreifingu þeirra til eitla og milta (secondary lymphoid organs), er ekki hægt að notast við fjölda eitilfrumna í blóði til þess að meta undirtegundir eitilfrumna sjúklings á meðferð með Gilenya. Til rannsókna sem notast við einkjarna frumur í blóði þarf meira blóðrúmmál vegna fækkunar eitilfrumna í blóðrás.

Börn

Öryggi hjá börnum er svipað og hjá fullorðnum og því gilda varnaðarorð og varúðarreglur fyrir fullorðna einnig hjá börnum.

Sérstaklega skal hafa eftirfarandi í huga þegar Gilenya er ávísað handa börnum:

- Varúðarreglum skal fylgja við gjöf fyrsta skammts (sjá „Hægur hjartsláttur“ hér fyrir ofan). Viðhafa skal sömu varúðarreglur og ráðlagðar eru við fyrsta skammt þegar skammti er breytt frá 0,25 mg í 0,5 mg á sólarhring.
- Í samanburðarrannsókninni D2311 hjá börnum var tilkynnt um hærri tíðni krampa, kvíða, geðlægðar og þunglyndis hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fingolimod í samanburði við sjúklinga á meðferð með interferoni beta-1a. Gæta skal varúðar hjá þessum undirhópi (sjá „Börn“ í kafla 4.8).
- Komið hafa fram væg einangruð tilvik hækkunar bilirúbíns hjá börnum sem fá Gilenya.
- Ráðlagt er að börn ljúki öllum ónæmisaðgerðum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir áður en meðferð með Gilenya er hafin (sjá „Sýkingar“ hér fyrir ofan).
- Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum á aldrinum 10–12 ára, léttari en 40 kg eða með Tanner stig <2 (sjá kafla 4.8 og 5.1). Gæta skal varúðar hjá þessum undirhópum þar sem mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr klínísku rannsókninni.
- Upplýsingar um langtímaöryggi hjá börnum liggja ekki fyrir.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Æxlishefjandi, ónæmistemprandi eða ónæmisbælandi meðferð

Æxlishefjandi, ónæmistemprandi eða ónæmisbælandi meðferð má ekki gefa samhliða vegna hættunnar á samanlögðum áhrifum á ónæmiskerfið (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Einnig skal gæta varúðar þegar sjúklingar eru að skipta yfir af langvirkri meðferð með áhrifum á ónæmiskerfið, svo sem natalizumabi, teriflunomidi eða mitoxantroni (sjá kafla 4.4). Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi jókst ekki tíðni sýkinga þegar samhliða stutt meðferð með barksterum var gefin við köstum.

Bólusetningar

Meðan á meðferð með Gilenya stendur og í allt að tvo mánuði eftir að meðferð er hætt, geta bólusetningar haft minni verkun. Notkun lifandi veiklaðra bóluefna getur haft í för með sér hættu á sýkingum og því skal forðast slíkar bólusetningar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Lyf sem valda hægum hjartslætti

Fingolimod hefur verið rannsakað í samsettri meðferð með atenololi og diltiazemi. Þegar fingolimod var notað ásamt atenololi í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, hægði 15% meira á hjartsláttarhraða þegar meðferð með fingolimodi var hafin, en þau áhrif hefur diltiazem ekki. Ekki skal hefja meðferð með Gilenya hjá sjúklingum sem eru á meðferð með betablokkum, eða öðrum lyfjum sem gætu hægt á hjartslætti, svo sem lyfjum við hjartsláttaróreglu af flokki Ia og III, kalsíumgangalokum (svo sem verapamili eða diltiazemi), ivabradini, digoxini, andkólnesterasalyfjum eða pilocarpini vegna mögulegra samanlagðra áhrifa á hjartsláttartíðni (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef verið er að íhuga meðferð með Gilenya hjá slíkum sjúklingum skal leita álits hjá hjartalækni varðandi það að skipta yfir á lyf sem hægja ekki á hjartslætti og viðeigandi eftirlit við upphaf meðferðar, en mælt er með framlengdu eftirliti, þ.e. að minnsta kosti yfir nótt ef ekki er hægt að stöðva meðferðina með lyfjum sem hægja á hjartslætti.

Lyfjahvarfafræðileg áhrif annarra lyfja á fingolimod

Fingolimod umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP4F2. Önnur ensím eins og CYP3A4 geta einnig átt þátt í umbroti þess, sérstaklega þegar um er að ræða öfluga hvötun á CYP3A4. Ekki er búist við að öflugir hemlar á flutningsprótein hafi áhrif á dreifingu og brotthvarf fingolimods. Samhliða gjöf fingolimods og ketoconazols leiddi til 1,7-faldrar aukningar á útsetningu (AUC) fyrir fingolimodi og fingolimod fosfati vegna hömlunar á CYP4F2. Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem geta hamlað CYP3A4 (próteasahemla, azól sveppalyfja og sumra makrólíða svo sem clarithromycins og telithromycins).

Samhliða notkun carbamazepins 600 mg tvisvar á sólarhring við jafnvægi og staks skammts af fingolimodi 2 mg minnkaði AUC fyrir fingolimod og umbrotsefni þess um u.þ.b. 40%. Aðrir öflugir CYP3A4 ensímvirkjar t.d. rifampicin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz og jóhannesarjurt geta dregið úr AUC fyrir fingolimod og umbrotsefni þess að minnsta kosti þetta mikið. Þar sem þetta getur hugsanlega dregið úr verkuninni skal gæta varúðar við samhliða notkun. Samhliða notkun með jóhannesarjurt (jónsmessurinna, St. John's Wort) er hins vegar ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lyfjahvarfafræðileg áhrif fingolimods á önnur lyf

Ólíklegt er að fingolimod hafi áhrif á lyf sem hreinsast aðallega út fyrir tilstilli CYP450 ensíma eða hvarfefna helstu flutningspróteinanna.

Samhliða gjöf fingolimods og ciclosporins olli ekki breytingum á útsetningu fyrir ciclosporini eða fingolimodi. Því er ekki gert ráð fyrir að fingolimod breyti lyfjahvörfum lyfja sem eru hvarfefni CYP3A4.

Samhliða gjöf fingolimods og getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethinylestradiols og levonorgestrels) olli ekki breytingum á útsetningu fyrir getnaðarvarnarlyfjunum til inntöku. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum við getnaðarvarnarlyf til inntöku sem innihalda önnur progestagen, en ekki er búist við að fingolimod hafi áhrif á útsetningu fyrir þeim.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir kvenna

Konur sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn eiga ekki að nota fingolimod (sjá kafla 4.3). Aður en meðferð er hafin hjá konum sem geta orðið þungaðar verður því að liggja fyrir neikvætt þungunarpróf og veita skal ráðgjöf varðandi alvarlega hættu fyrir fóstrið. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 2 mánuði eftir að meðferð með Gilenya hefur verið hætt vegna þess að brotthvarf fingolimods úr líkamanum tekur um það bil 2 mánuði eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Sérstakar aðgerðir eru einnig tilgreindar í upplýsingapakka fyrir lækna. Þessar aðgerðir verður að innleiða áður en fingolimod er ávísað handa konum og meðan á meðferð stendur.

Þegar meðferð með fingolimodi er hætt vegna fyrirhugaðrar þungunar þarf að hafa í huga hugsanlega endurkomu sjúkdómsvirkni (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Byggt á reynslu hjá mönnum, benda upplýsingar sem komið hafa fram eftir markaðssetningu lyfsins til þess að notkun fingolimods tengist 2-falt aukinni hættu á alvarlegum vansköpunum þegar það er notað á meðgöngu, samanborið við tíðni sem komið hefur fram hjá almennu þýði (2-3%; EUROCAT).

Oftast var greint frá eftirtöldum alvarlegum vansköpunum:

- Meðfæddur hjartasjúkdómur eins og op á milli gátta eða slegla, ferna Fallots
- Afbrigðileiki í nýrum
- Afbrigðileiki í stoðkerfi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif fingolimods á hríðir og fæðingu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun þar með talið fósturlát og vansköpun líffæra, einkum varanlegan slagæðarstofn (persistent truncus arteriosus) og sleglaskiptargalla (ventricular septal defect) (sjá kafla 5.3). Ennfremur er þekkt að viðtakinn sem fingolimod hefur áhrif á (sphingosin 1-fosfat viðtakinn) tekur þátt í æðamyndun þegar fósturvísirinn er að myndast.

Vegna þessa á ekki að nota fingolimod á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Notkun fingolimods á að hætta 2 mánuðum fyrir fyrirhugaða þungun (sjá kafla 4.4). Ef kona verður þunguð verður að hætta meðferð með fingolimodi. Veita á lækisfræðilega ráðgjöf um hættu á skaðlegum áhrifum á fóstur í tengslum við meðferð og framkvæma ómskoðun.

Brjóstgjöf

Fingolimod skilst út í brjóstamjólk hjá dýrum sem fá meðferð meðan þau mjólka (sjá kafla 5.3). Vegna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana af völdum fingolimods á börn á brjósti, mega konur sem eru á meðferð með Gilenya ekki hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Upplýsingar úr forklínískum rannsóknum benda ekki til þess að fingolimod hafi tengsl við aukna hættu á minnkaðri frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fingolimod hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Sundl eða syfja geta hins vegar einstöku sinnum komið fyrir við upphaf meðferðar. Mælt er með því að haft sé eftirlit með sjúklingum í 6 klukkustundir þegar meðferð með Gilenya er hafin (sjá kafla 4.4, Hægur hjartsláttur).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanir (tíðni $\geq 10\%$) 0,5 mg skammts voru höfuðverkur (24,5%), hækkun lifrarensíma (15,2%), niðurgangur (12,6%), hósti (12,3%), influensa (11,4%), skútabólga (10,9%) og bakverkur (10,0%).

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum og sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu lyfsins með aukaverkanatilkynningum eða í rituðum heimildum eru tilgreindar hér á eftir. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar:	Inflúensa Skútabólga
Algengar:	Herpesveirusýkingar Berkjubólga Litbrigðamygla
Sjaldgæfar:	Lungnabólga
Tíðni ekki þekkt:	Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML)** Sýkingar af völdum cryptococca**
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	
Algengar:	Grunnfrumukrabbamein
Sjaldgæfar:	Illkynja sortuæxli****
Mjög sjaldgæfar:	Eitilfrumukrabbamein*** Flöguþekjukrabbamein****
Koma örsjaldan fyrir:	Kaposi-sarkmei****
Tíðni ekki þekkt:	Merkel-frumukrabbamein***
Blóð og eitlar	
Algengar:	Eitilfrumnafæð Hvítfrumnafæð
Sjaldgæfar:	Blóðflagnafæð
Tíðni ekki þekkt:	Sjálfsnæmisrauðalosblóðleysi*** Bjúgur á útlimum***

Ónæmiskerfi	
Tíðni ekki þekkt:	Ofnæmisviðbrögð, þar með talið útbrot, ofsakláði og ofnæmisbjúgur við upphaf meðferðar***
Geðræn vandamál	
Algengar:	Þunglyndi
Sjaldgæfar:	Depurð
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Höfuðverkur
Algengar:	Sundl Mígreni
Sjaldgæfar:	Krampar
Mjög sjaldgæfar:	Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES))*
Tíðni ekki þekkt	Veruleg sjúkdómsversnun eftir að meðferð með fingolimodi hefur verið hætt***
Augu	
Algengar:	Þokusýn
Sjaldgæfar:	Sjónudepilsbjúgur
Hjarta	
Algengar:	Hægtaktur Gáttasleglarof
Koma örsjaldan fyrir:	Viðsnúningur T-bylgna***
Æðar	
Algengar:	Háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar:	Hósti
Algengar:	Mæði
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Niðurgangur
Sjaldgæfar:	Ógleði***
Lifur	
Tíðni ekki þekkt	Bráð lifrabílan***
Húð og undirhúð	
Algengar:	Exem Hárlos Kláði
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar:	Bakverkir
Algengar	Vöðvaverkir Liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar:	Þróttleysi
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar:	Hækkun lifrarensíma (hækkun alanín transamínasa, gamma-glútamýl-transferasa, aspartat transamínasa)
Algengar:	Þyngdartap*** Hækkun þríglyseríða í blóði
Sjaldgæfar:	Fækkun daufkyrninga
* Tíðniflokkun byggist á áætlaðri útsetningu fyrir fingolimodi hjá um það bil 10.000 sjúklingum í öllum klínískum rannsóknum.	
** Greint hefur verið frá PML og sýkingum af völdum cryptococca (þar með talið tilvikum mengisbólgu af völdum cryptococca (cryptococcal meningitis)) eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).	
*** Aukaverkanir úr aukaverkanatilkyningum og rituðum heimildum.	
**** Tíðniflokkur og áhættumat var byggt á áætlaðri útsetningu hjá fleiri en 24.000 sjúklingum fyrir fingolimodi 0,5 mg í öllum klínískum rannsóknum.	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sýkingar

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi var heildartíðni sýkinga (65,1%) af 0,5 mg skammtinum svipuð og af lyfleysu. Hins vegar voru sýkingar í neðri öndunarvegum, aðallega berkjubólga og í minna mæli herpessýking og lungnabólga, algengari hjá sjúklingum á meðferð með fingolimodi. Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum dreifðrar herpessýkingar, þar með talið banvænum tilvikum, jafnvel við 0,5 mg skammt.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá sýkingum með tækifærissýklum, svo sem veirum (t.d. varicella zoster veiru [VZV], John Cunningham veiru [JCV] sem veldur ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu [progressive multifocal leukoencephalopathy [PML]], herpes simplex veiru [HSV]), sveppum (t.d. cryptokokkum þar með talið mengisbólga af völdum cryptokokka) eða bakteríum (t.d. ódæmigerðum mycobakteríum), sem í sumum tilvikum hafa verið banvænar (sjá kafla 4.4).

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá HPV-sýkingum (human papilloma virus), þ.m.t. totuvörtum (papilloma), misvexti (dysplasia), vörtum og HPV-tengdu krabbameini meðan á meðferð með fingolimod stendur (sjá kafla 4.4). Vegna ónæmisbælandi eiginleika fingolimods skal íhuga bólusetningu gegn HPV áður en meðferð með fingolimod er hafin að teknu tilliti til ráðlegginga um bólusetningar. Mælt er með krabbameinsskoðun, þar með talið leghálsstroki (Pap strok), í samræmi við viðteknar umönnun.

Sjónudepilsbjúgur

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi kom sjónudepilsbjúgur fram hjá 0,5% sjúklinga á meðferð með ráðlögðum 0,5 mg skammti og 1,1% sjúklinga sem fengu meðferð með stærri skammtinum, 1,25 mg. Flest tilvikin áttu sér stað innan 3-4 mánaða eftir að meðferð hófst. Sumir sjúklinganna fundu fyrir þokusjón eða minnkaðri sjónskerpu, en aðrir höfðu engin einkenni og greindust við reglubundna augnskoðun. Sjónudepilsbjúgurinn lagaðist yfirleitt af sjálfu sér eða hvarf alveg eftir að meðferð var hætt. Hættan á þetta komi fram aftur ef meðferð með lyfinu er hafin að nýju hefur ekki verið metin.

Tíðni sjónudepilsbjúgs er aukin hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm sem hafa sögu um æðubólgu (17% hjá þeim sem eru með sögu um æðubólgu samanborið við 0,6% án sögu um æðubólgu). Gílenya hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm sem einnig hafa sykursýki, sjúkdóm sem tengist aukinni hættu á sjónudepilsbjúg (sjá kafla 4.4). Í klínískum rannsóknum á nýrnaígræðslum sem einnig tóku til sjúklinga með sykursýki, leiddi meðferð með 2,5 mg og 5 mg af fingolimodi til tvöfaldrar aukningar á tíðni sjónudepilsbjúgs.

Hægur hjartsláttur

Við upphaf meðferðar hægir tímabundið á hjartslætti og einnig getur orðið seinkun á leiðni milli gátta og slegla. Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi komu hámarksáhrifin fram innan 6 klst. eftir að meðferð var hafin, þar sem lækkun á meðalhjartsláttartíðni var 12-13 slög á mínútu af fingolimodi 0,5 mg. Hjartsláttartíðni undir 40 slögum á mínútu hjá fullorðnum og undir 50 slögum á mínútu hjá börnum sást mjög sjaldan hjá sjúklingum á meðferð með 0,5 mg af fingolimodi. Meðalhjartsláttartíðni nálgast aftur upphafleg gildi innan 1 mánaðar við langvarandi meðferð. Hægtaktur var yfirleitt án einkenna en sumir sjúklingar fundu fyrir vægum eða miðlungsmiklum einkennum, þ.m.t. lágþrýstingi, sundli, þreytu og/eða hjartsláttarónotum, sem hurfu innan 24 klukkustunda eftir að meðferð var hafin (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1).

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi greindist fyrstu gráðu gáttasleglarof (lengt PR bil á hjartalínuriti) eftir að meðferð var hafin hjá fullorðnum og börnum. Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum greindist það hjá 4,7% sjúklinga á 0,5 mg af fingolimodi, hjá 2,8% sjúklinga á interferoni beta-1a til notkunar í vöðva og hjá 1,6% sjúklinga á lyfleysu. Annarrar gráðu gáttasleglarof greindist hjá færri en 0,2% fullorðinna sjúklinga á 0,5 mg af fingolimodi. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá einstökum tilvikum tímabundins, algjörs gáttasleglarofs sem gekk til baka af sjálfu sér, meðan á sex klukkustunda eftirlitstímabilinu eftir fyrsta skammt af Gilenya stóð. Sjúklingarnir náðu sér sjálfkrafa. Leiðslutruflanirnar, sem komu fram bæði í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu, voru yfirleitt tímabundnar, án einkenna og gengu til baka innan 24 klukkustunda eftir að meðferð var hafin. Flestir sjúklinganna þurftu ekki á lækisfræðilegu inn gripi að halda, en einn sjúklingur sem var á 0,5 mg af fingolimodi fékk isoprenalin við einkennalaus annarrar gráðu gáttasleglarofi af Mobitz I gerð.

Eftir markaðssetningu hafa komið fram einstök síðkomin tilvik, þar með talið tímabundin rafleysa (asystole) og óútskýrt dauðsfall, innan 24 klst. frá því fyrsti skammtur var tekinn inn. Þess tilvik hafa verið í tengslum við samhliða lyfjagjöf og/eða undirliggjandi sjúkdóm. Sambandið milli slíkra tilvika og Gilenya er óþekkt.

Blóðþrýstingur

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi voru tengsl milli fingolimods 0,5 mg og hækkunar á slagbilsþrýstingi um að meðaltali u.þ.b. 3 mmHg og u.þ.b. 1 mmHg á lagbilsþrýstingi, sem gerði vart við sig um það bil 1 mánuði eftir upphaf meðferðar. Þessi aukning var viðvarandi við áframhaldandi meðferð. Greint var frá háþrýstingi hjá 6,5% sjúklinga á 0,5 mg af fingolimodi og hjá 3,3% sjúklinga á lyfleysu. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá háum blóðþrýstingi innan mánaðar frá því að meðferð var hafin og á fyrsta degi meðferðar sem gæti þurft að meðhöndla með blóðþrýstingslækkandi lyfjum eða nauðsynlegt gæti verið að hætta meðferð með Gilenya (sjá einnig kafla 4.4, Áhrif á blóðþrýsting).

Lifrarstarfsemi

Greint hefur verið frá hækkun lifrarensíma hjá fullorðnum sjúklingum og börnum með MS-sjúkdóm á meðferð með Gilenya. Í klínískum rannsóknum varð einkennalaus hækkun á gildum ALAT í sermi umfram þreföld eðlileg efri mörk hjá 8,0% sjúklinga og umfram fimmföld eðlileg efri mörk hjá 1,8% fullorðinna sjúklinga á meðferð með 0,5 mg af fingolimodi. Hjá sumum sjúklingum hefur hækkun lifrartransamínasa endurtekið sig við endurtekna meðferð, en það styður það að um tengsl við lyfið sé að ræða. Í klínískum rannsóknum urðu hækkanir á transamínösom hvenær sem var meðan á meðferðinni stóð þótt meirihlutinn kæmi fram á fyrstu 12 mánuðunum. Gildi ALAT urðu aftur eðlileg á um það bil 2 mánuðum eftir að meðferð var hætt. Hjá fámennum hópi sjúklinga (N=10 á 1,25 mg, N=2 á 0,5 mg) sem höfðu hækkuð gildi ALAT umfram fimmföld eðlileg efri mörk, en héldu áfram á meðferð með fingolimodi, náðu gildi ALAT aftur eðlilegum mörkum á um það bil 5 mánuðum (sjá einnig kafla 4.4, Lifrarstarfsemi).

Taugakerfi

Í klínískum rannsóknum komu fram mjög sjaldgæf tilvik sem áttu sér stað í taugakerfinu, hjá sjúklingum sem voru á meðferð með stórum skömmtum af fingolimodi (1,25 mg eða 5,0 mg), m.a. heilaslag vegna blóðþurrðar eða blæðingar og ódæmigerðir taugasjúkdómar, svo sem tilvik sem líkjast bráðri dreifðri heila- og mænubólgu (acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)).

Tilkynnt hefur verið um tilvik krampa, flogafár meðtalið, við notkun fingolimods í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu.

Æðar

Mjög sjaldgæf tilvik lokana á útæðum í slagæðakerfinu áttu sér stað hjá sjúklingum á meðferð með fingolimodi í stórum skömmtum (1,25 mg).

Öndunarferi

Minniháttar skammtaháðar lækkanir á FEV₁ (forced expiratory volume) gildum og kolmónoxíðflutningsgetu lungna (DLCO) komu fram við meðferð með Gilenya og hófust á fyrsta mánuði og héldust stöðugar eftir það. Eftir 24 mánuði var lækkunin frá upphafsgildum í hundraðshlutum af áætluðu FEV₁ 2,7% fyrir fingolimod 0,5 mg og 1,2% fyrir lyfleysu, en sá munur hvarf eftir að meðferð var hætt. Minnkun DLCO eftir 24 mánuði var 3,3% fyrir fingolimod 0,5 mg og 2,7% fyrir lyfleysu (sjá einnig kafla 4.4, Áhrif á öndun).

Eitilfrumkrabbamein

Komið hafa fram tilvik eitilfrumkrabbameins af ýmsum tegundum, bæði í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu, þar með talið banvænt tilvik eitilfrumkrabbameins af B-frumugerð sem var jákvætt fyrir Epstein-Barr veiru. Tíðni non-Hodgkins eitilfrumkrabbameins (B-frumugerð og T-frumugerð) var hærri í klínískum rannsóknum en búist er við hjá almennu þýði. Einnig var greint frá nokkrum tilvikum T-frumugerðar eitilfrumkrabbameins eftir markaðssetningu, þ.m.t. tilvikum T-frumugerðar eitilkrabbameins í húð (sveplíki, mycosis fungoides) (sjá einnig kafla 4.4, Illkynja sjúkdómar).

Rauðkornaátshelkenni (haemophagocytic syndrome)

Örsjaldan hefur verið greint frá banvænu rauðkornaátshelkenni hjá sjúklingum á meðferð með fingolimodi í tengslum við sýkingu. Rauðkornaátshelkenni er mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem lýst hefur verið í tengslum við sýkingar, ónæmisbælingu og ýmsa sjálfsnæmissjúkdóma.

Börn

Í samanburðarrannsókninni D2311 hjá börnum (sjá kafla 5.1) var öryggi hjá börnum (10 ára til yngri en 18 ára) sem fengu fingolimod 0,25 mg eða 0,5 mg á sólarhring svipað og hjá fullorðnum. Engu að síður var algengara að fram kæmu tauga- og geðkvillar í rannsókninni. Gæta skal varúðar hjá þessum undirhópi vegna mjög takmarkaðra upplýsinga sem liggja fyrir úr rannsókninni.

Í barnarannsókninni var tilkynnt um krampa hjá 5,6% sjúklinga sem fengu meðferð með fingolimod og hjá 0,9% sjúklinga sem fengu meðferð með interferon beta-1a.

Þekkt er að þunglyndi og kvíði komi oft fram hjá einstaklingum með MS-sjúkdóm. Einnig hefur verið tilkynnt um þunglyndi og kvíða hjá börnum sem fá meðferð með fingolimodi.

Komið hafa fram væg einangruð tilvik hækkunar bilirúbíns hjá börnum sem fá fingolimod.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Heilbrigðir fullorðnir sjálfboðaliðar þöndu vel staka skammta sem voru allt að 80 faldur ráðlagður skammtur (0,5 mg). Við 40 mg skammt, greindu 5 af 6 einstaklingum frá vægum brjóstþyngslum eða óþægindum sem voru í klínísku samræmi við viðbrögð í smáum öndunarvegum.

Fingolimod getur valdið hægum hjartslætti við upphaf meðferðar. Lækkun hjartsláttartíðni hefst yfirleitt innan klukkustundar eftir að fyrsti skammtur hefur verið tekinn inn, en mestu áhrifin koma fram innan 6 klst. Áhrifin þ.e. hægning á hjartslætti af völdum Gilenya (negative chronotropic effect) vara lengur en í 6 klst. en það dregur sífellt meira úr þeim á fyrstu dögum meðferðar (sjá nánar í kafla 4.4). Greint hefur verið frá hægri leiðni milli gátta og slegla, ásamt einstökum tilvikum tímabundins, algjörs gáttasleglarofs sem gengur til baka af sjálfu sér (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Ef ofskömmtunin á sér stað við fyrstu útsetningu sjúklingsins fyrir Gilenya, er mikilvægt að hafa eftirlit með sjúklíngunum með því að taka samfelld (rauntíma) hjartalínurit og mæla hjartsláttartíðni og blóðþrýsting á klukkustundar fresti, að minnsta kosti fyrstu 6 klst. (sjá kafla 4.4).

Að auki, ef hjartsláttartíðni er <45 slög á mínútu eftir 6 klst. hjá fullorðnum, <55 slög á mínútu hjá börnum 12 ára eða eldri eða <60 slög á mínútu hjá börnum á aldrinum 10 ára til yngri en 12 ára, eða hjartalínuritíð sem tekið er 6 klst. eftir fyrsta skammt, sýnir gáttasleglarof af 2. gráðu eða hærra eða QTc bil ≥ 500 millisekúndur, skal framlengja eftirlitið þannig að það sé að minnsta kosti yfir nótt og þar til breytingarnar hafa gengið til baka. Ef fram kemur gáttasleglarof af 3. gráðu, á einhverjum tímabundnum, skal einnig framlengja eftirlitið (í að minnsta kosti eftirlit yfir nótt).

Fingolimod er hvorki hægt að fjarlægja úr líkamanum með skilun né plasmaskiptum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AA27

Verkunarháttur

Fingolimod er sphingosin 1-fosfat viðtakamótari. Fingolimod umbrotnar fyrir tilstilli sphingosin kínasa yfir í virka umbrotsefnið fingolimod fosfat. Fingolimod fosfat binst við lága nanómólar þéttni við sphingosin 1-fosfat (S1P) viðtaka 1 á eítílfrumum og fer greiðlega yfir blóð-heilapröskuldinn og binst við S1P viðtaka 1 á taugafrumum í miðtaugakerfinu. Með því að verka sem hemill á S1P viðtaka á eítílfrumum hamlar fingolimod fosfat getu eítílfrumna til útgöngu úr eitlum, sem veldur breyttri dreifingu fremur en eyðingu eítílfrumna. Dýrarannsóknir hafa sýnt að þessi breytta dreifing eítílfrumna dregur úr íferð sjúkra eítílfrumna, þar með talið bólguhvætjandi Th17 frumna, í miðtaugakerfið, en þar myndu þær valda taugabólgu og skemmdum á taugavef. Dýrarannsóknir og *in vitro* tilraunir sýna að fingolimod getur einnig haft verkun gegnum áhrif á S1P viðtaka á taugafrumum.

Lyfhrif

Innan 4-6 klst. eftir fyrsta skammtinn af fingolimodi 0,5 mg, fækkar eítílfrumum í blóðrásinni (peripheral blood) niður í um það bil 75% af upphafsgildi. Með áframhaldandi daglegum skömmtum heldur eítílfrumum áfram að fækka yfir tveggja vikna tímabil þar til þær ná lágmarksfjölda sem er um það bil 500 frumur/míkrólítra eða um það bil 30% af upphafsgildi. Átján prósent sjúklinga náðu lágmarksfjölda undir 200 frumum/míkrólítra í að minnsta kosti eitt skipti. Með áframhaldandi daglegum skömmtum haldast eítílfrumur fátar. Meginhluti T og B eítílfrumna fara reglulega gegnum eitla og milta og þetta eru þær frumur sem fingolimod hefur aðallega verkun á. Um það bil 15-20% T eítílfrumna eru af minnisfrumusvipgerð (effector memory phenotype), frumur sem eru mikilvægar fyrir ónæmissvörun (peripheral immune surveillance). Þar sem eítílfrumur í þessum undirflokki fara yfirleitt ekki um eitla eða milta hefur fingolimod ekki áhrif á þær. Fjölgun eítílfrumna í blóði er greinileg nokkrum dögum eftir að fingolimod meðferð er hætt og yfirleitt ná þær aftur eðlilegum fjölda innan eins til tveggja mánaða. Langvarandi inntaka fingolimods leiðir til vægrar fækkunar daufkyrninga niður í um það bil 80% af upphaflegum gildum. Fingolimod hefur ekki áhrif á einkyrninga.

Fingolimod dregur tímabundið úr hjartsláttartíðni og gáttasleglaleiðni við upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hámarksáhrifin á hjartsláttartíðni koma fram innan 6 klst. eftir að skammtur er tekinn og koma 70% neikvæðra áhrifa á hjartsláttartíðni fram á fyrsta degi. Hjartsláttartíðni náði aftur upphaflegum gildum innan 1 mánaðar við áframhaldandi meðferð. Hægt er upphaf áhrifa fingolimods á hjartsláttartíðni með því að gefa inndælingu af atropini eða isoprenalini. Einnig hefur verið sýnt fram á að salmeterol til innöndunar hefur væg örvandi áhrif á hjartsláttartíðni. Við upphaf meðferðar með fingolimodi eykst tíðni aukaslaga frá gáttum, en engin aukning verður á tíðni gáttatífs/gáttaflokts, sleglaóreglu eða aukaslögum. Ekki verður minnkun á útfalli hjartans í tengslum við meðferð með fingolimodi. Ósjálfráð viðbrögð hjartans, þ.m.t. sólarhringsbreytingar á hjartsláttartíðni og svörun við áreynslu verða ekki fyrir áhrifum af fingolimod meðferð.

Sphingosin-1-fosfatviðtaki 4 (S1P4) gæti að hluta til haft áhrif en var ekki aðalviðtakinn sem stóð fyrir niðurbroti eítílfrumna. Verkunarháttur hægs hjartsláttar og æðaþrengingar var einnig rannsakaður *in vitro* hjá naggrísnum og einangraðri ósæð frá kaninum og kransæðum. Talið var að hægur hjartsláttur gæti fyrst og fremst orðið fyrir tilstilli virkjunar á IKACH (inward-rectifying potassium channel) eða virkjunar GIRK (G-protein activated inwardly rectifying K⁺ channel) og að æðaþrenging virðist vera fyrir tilstilli Rho kínasa og kalsíumháðs verkunarháttar.

Í tengslum við meðferð með fingolimodi, stökum eða endurteknum 0,5 mg eða 1,25 mg skömmtum í tvær vikur, varð engin greinanleg aukning á viðnámi í loftvegum samkvæmt mælingum á FEV₁ og FEF (forced expiratory flow rate) 25-75. Hins vegar tengdist skammtaháð aukning á viðnámi í loftvegum stökum ≥5 mg skömmtum af fingolimodi (10 faldur ráðlagður skammtur). Fingolimod meðferð með endurteknum 0,5 mg, 1,25 mg eða 5 mg skömmtum veldur ekki skertri súrefnismettun eða súrefnismettunarfalli við áreynslu eða aukinni svörun loftvega við metakólíni. Einstaklingar á meðferð með fingolimodi hafa eðlilega berkjuvíkkunarsvörun við beta-örvum til innöndunar.

Verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á verkun fingolimods í tveimur rannsóknum þar sem lagt var mat á gjöf fingolimods einu sinni á sólarhring í 0,5 mg og 1,25 mg skömmtum, hjá fullorðnum sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum og bata á milli (relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)). Í báðum rannsóknunum voru fullorðnir sjúklingar sem höfðu fengið ≥ 2 köst síðastliðin 2 ár eða ≥ 1 kast á síðastliðnu ári. EDSS gildi (Expanded Disability Status Score) var á bilinu 0 til 5,5. Þriðju rannsókninni, þar sem sama fullorðna sjúklingaþýðið var markhópurinn, lauk eftir skráningu Gilenya.

Rannsókn D2301 (FREEDOMS) var slembiröðuð, tvíblind, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 2 ár. Rannsóknin var gerð hjá 1.272 sjúklingum (n=425 á 0,5 mg, 429 á 1,25 mg og 418 á lyfleysu). Miðgildi við upphaf rannsóknarinnar fyrir eftirfarandi voru: aldur 37 ár, árafjöldi tímallengdar sjúkdóms 6,7 ár og EDSS gildi 2,0. Niðurstöður rannsóknarinnar eru settar fram í töflu 1. Enginn marktækur munur var á 0,5 mg og 1,25 mg skömmtum óháð því hvorn endapunkturinn var um að ræða.

Tafla 1 Rannsókn D2301 (FREEDOMS): helstu niðurstöður

	Fingolimod 0,5 mg	Lyfleysa
Klínískir endapunktur		
Tíðni kasta á ársgrundvelli (aðalendapunktur)	0,18**	0,40
Hundraðshlutfall sjúklinga sem eru án kasts eftir 24 mánuði	70%**	46%
Hlutfall með staðfestan framgang færnisgerðingar á 3 mánaða tímabili† Áhættuhlutfall (95% CI)	17% 0,70 (0,52; 0,96)*	24%
Endapunktur segulómunar		
Miðgildi (meðaltal) fjölda nýrra eða stækkandi T2 meinsemda á 24 mánaða tímabili	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Miðgildi (meðaltal) fjölda Gd-greindra meinsemda á 24 mánaða tímabili	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Miðgildi (meðaltal) % breytingar á rúmmáli heila á 24 mánaða tímabili	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Framgangur færnisgerðingar er skilgreindur sem 1 stigs hækkun á EDSS kvarðanum sem er staðfest 3 mánuðum síðar. ** p<0,001, *p<0,05 samanborið við lyfleysu Öll greining á klínískum endapunktum miðaðist við hópinn sem ætlunin var að meðhöndla (intent-to-treat). Greining á segulómun var gerð á þeim niðurstöðum sem hægt var að meta.		

Sjúklingar sem luku 24 mánaða FREEDOMS kjarnarannsókninni gátu tekið þátt í skammtablindaðri framhaldsrannsókn (D2301E1) og fengið fingolimod. Samtals 920 sjúklingar tóku þátt í framhaldsrannsókninni (n=331 héldu áfram á 0,5 mg, 289 héldu áfram á 1,25 mg, 155 skiptu af lyfleysu yfir á 0,5 mg og 145 skiptu af lyfleysu yfir á 1,25 mg). Eftir 12 mánuði (36. mánuð) voru 856 sjúklingar (93%) enn skráðir. Frá 24. til 36. mánaðar var tíðni kasta á ársgrundvelli hjá sjúklingum á fingolimod 0,5 mg í kjarnarannsókninni sem voru áfram á 0,5 mg, 0,17 (0,21 í kjarnarannsókninni). Tíðni kasta á ársgrundvelli hjá sjúklingum sem skiptu af lyfleysu yfir á fingolimod 0,5 mg var 0,22 (0,42 í kjarnarannsókninni).

Sambærilegar niðurstöður komu fram í endurtekinni slembaðri, tvíblindri, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 2 ár, á fingolimodi hjá 1.083 sjúklingum (n=358 á 0,5 mg, 370 á 1,25 mg og 355 á lyfleysu) með MS-sjúkdóm með köstum og bata á milli (RRMS) (D2309; FREEDOMS 2). Miðgildi við upphaf rannsóknarinnar fyrir eftirfarandi voru: aldur 41 ár, árafjöldi tímalengdar sjúkdóms 8,9 ár og EDSS gildi 2,5.

Tafla 2 Rannsókn D2309 (FREEDOMS 2): helstu niðurstöður

	Fingolimod 0,5 mg	Lyfleysa
Klínískir endapunktur		
Tíðni kasta á ársgrundvelli (aðalendapunktur)	0,21**	0,40
Hundraðshlutfall sjúklinga sem eru án kasts eftir 24 mánuði	71,5%**	52,7%
Hlutfall með staðfestan framgang færniskerðingar á 3 mánaða tímabili†	25%	29%
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,83 (0,61; 1,12)	
Endapunktur segulómunar		
Miðgildi (meðaltal) fjölda nýrra eða stækkandi T2 meinsemda á 24 mánaða tímabili	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Miðgildi (meðaltal) fjölda Gd-greindra meinsemda á 24 mánaða tímabili	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Miðgildi (meðaltal) % breytingar á rúmmáli heila á 24 mánaða tímabili	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Framgangur færniskerðingar er skilgreindur sem 1 stigs hækkun á EDSS kvarðanum sem er staðfest 3 mánuðum síðar.		
** p<0,001 samanborið við lyfleysu		
Öll greining á klínískum endapunktum miðaðist við hópinn sem ætlunin var að meðhöndla (intent-to-treat). Greining á segulómun var gerð á þeim niðurstöðum sem hægt var að meta.		

Rannsókn D2302 (TRANSFORMS) var slembiröðuð, tvíblind, tvílyfleysu, III. stigs samanburðarrannsókn með virku lyfi (interferon beta-1a), sem stóð í 1 ár. Rannsóknin tók til 1.280 sjúklinga (n=429 á 0,5 mg, 420 á 1,25 mg og 431 á interferon beta-1a, 30 µg gefnum með inndælingu í vöðva einu sinni í viku). Miðgildi við upphaf rannsóknarinnar fyrir eftirfarandi voru: aldur 36 ár, árafjöldi tímallengdar sjúkdóms 5,9 ár og EDSS gildi 2,0. Niðurstöður rannsóknarinnar eru settar fram í töflu 3. Enginn marktækur munur var á 0,5 mg og 1,25 mg skömmtum með tilliti til endapunkta rannsóknarinnar.

Tafla 3 Rannsókn D2302 (TRANSFORMS): helstu niðurstöður

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta- 1a, 30 µg
Klínískir endapunktur		
Tíðni kasta á ársgrundvelli (aðalendapunktur)	0,16**	0,33
Hundraðshlutfall sjúklinga sem eru án kasts eftir 12 mánuði	83% **	71%
Hlutfall með staðfestan framgang færniskerðingar á 3 mánaða tímabili†	6%	8%
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,71 (0,42; 1,21)	
Endapunktur segulómunar		
Miðgildi (meðaltal) fjölda nýrra eða stækkandi T2 meinsemda á 12 mánaða tímabili	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Miðgildi (meðaltal) fjölda Gd-greindra meinsemda á 12 mánaða tímabili	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Miðgildi (meðaltal) % breytingar á rúmmáli heila á 12 mánaða tímabili	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Framgangur færniskerðingar er skilgreindur sem 1 stigs hækkun á EDSS kvarðanum sem er staðfest 3 mánuðum síðar.		
* p<0,01, ** p<0,001, samanborið við interferon beta-1a		
Öll greining á klínískum endapunktum miðaðist við hópinn sem ætlunin var að meðhöndla (intent-to-treat). Greining á segulómun var gerð á þeim niðurstöðum sem hægt var að meta.		

Sjúklingar sem luku 12 mánaða TRANSFORMS kjarnarannsókninni gátu tekið þátt í skammtablindaðri framhaldsrannsókn (D2302E1) og fengið fingolimod. Samtals 1.030 sjúklingar tóku þátt í framhaldsrannsókninni, hinsvegar fengu 3 þessara sjúklinga ekki meðferð (n=356 héldu áfram á 0,5 mg, 330 héldu áfram á 1,25 mg, 167 skiptu af interferon beta-1a yfir á 0,5 mg og 174 skiptu af interferon beta-1a yfir á 1,25 mg). Eftir 12 mánuði (24. mánuð) voru 882 sjúklingar (86%) enn skráðir. Frá 12. til 24. mánaðar var tíðni kasta á ársgrundvelli hjá sjúklingum á fingolimod 0,5 mg í kjarnarannsókninni sem voru áfram á 0,5 mg, 0,20 (0,19 í kjarnarannsókninni). Tíðni kasta á ársgrundvelli hjá sjúklingum sem skiptu af interferon beta-1a yfir á fingolimod 0,5 mg var 0,33 (0,48 í kjarnarannsókninni).

Samanlagðar niðurstöður rannsókna D2301 og D2302 sýndu samsvarandi og tölfræðilega marktæka lækkun á tíðni kasta á ársgrundvelli samanborið við samanburðarlyf í undirhópum sem skilgreindir voru eftir kyni, aldri, fyrri meðferð við MS-sjúkdómi, virkni sjúkdómsins eða færniskerðingu við upphaf rannsóknar.

Nánari greining á niðurstöðum klínískra rannsókna sýnir að áhrif meðferðarinnar eru sambærileg hjá undirhópum með afar virka gerð MS-sjúkdóms með köstum og bata á milli.

Börn

Sýnt var fram á verkun og öryggi fingolimod 0,25 mg eða 0,5 mg einu sinni á sólarhring (skammtur valinn á grundvelli líkamsþyngdar og mælingum á útsetningu) hjá börnum á aldrinum 10 til <18 ára með gerð af MS-sjúkdómi með köstum og bata á milli.

Rannsókn D2311 (PARADIGMS) var tvíblind, tvílyfleysu, samanburðarrannsókn með virkum samanburði með breytilegri lengd í allt að 24 mánuði með þátttöku 215 sjúklinga á aldrinum 10 til <18 ára (n=107 sem fengu fingolimod; 108 sem fengu 30 míkróg interferon beta-1a inndælingu í vöðva einu sinni á viku).

Miðgildi við upphaf rannsóknarinnar fyrir eftirfarandi voru: aldur 16 ár, miðgildi tíma sem sjúkdómurinn hafði varað 1,5 ár og EDSS gildi 1,5. Meirihluti sjúklinganna voru með Tanner stig 2 eða hærra (94,4%) og voru >40 kg (95,3%). Í heildina luku 180 (84%) sjúklingar kjarnafasa á rannsóknarlyfi (n=99 [95,3%] á fingolimod, 81 [75%] á interferon beta-1a). Heildarniðurstöður eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4 Rannsókn D2311 (PARADIGMS): helstu niðurstöður

	Fingolimod 0,25 mg eða 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 míkróg
Klínískir endapunktur	N=107	N=107 [#]
Tíðni kasta á ársgrundvelli (aðalendapunktur)	0,122**	0,675
Hundraðshlutfall sjúklinga sem eru án kasts eftir 24 mánuði	85,7**	38,8
Endapunktur segulómunar		
Tíðni fjölda nýrra eða stækkandi T2 meinsemda á ársgrundvelli	n=106	n=102
Aðlagð meðaltal	4,393**	9,269
Fjöldi Gd-greindra T1 meinsemda á ómun fram að mánuði 24	n=106	n=101
Aðlagð meðaltal	0,436**	1,282
Tíðni rýrnunar heila á ársgrundvelli frá grunnlínu fram að mánuði 24	n=96	n=89
Meðaltal minnstu fervika	-0,48*	-0,80
#	Einn sjúklingur sem var slembiraðað til að fá interferon beta-1a með inndælingu í vöðva gat ekki gleypst tvílyfleysu lyfið og hætti í rannsókninni. Sjúklingurinn var útilokaður frá heildargreiningu og öryggisþáttum.	
*	p<0,05, ** p<0,001, samanborið við interferon beta-1a.	
	Allar greiningar á klínískum endapunktum voru gerðar á heildargreiningu þátta.	

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar voru fengnar hjá fullorðnum heilbrigðum sjálfboðaliðum, hjá fullorðnum sjúklingum sem gengist höfðu undir nýrnaígræðslu og hjá fullorðnum sjúklingum með MS-sjúkdóm.

Lyfjafræðilega virka umbrotsefnið sem verkunin byggist á er fingolimod fosfat.

Frásog

Frásog fingolimods er hægt (t_{max} 12-16 klst.) og ítarlegt ($\geq 85\%$). Heildaraðgengi eftir inntöku er 93% (95% öryggismörk: 79-111%). Blóðþéttni nær jafnvægi á 1 til 2 mánuðum við inntöku einu sinni á sólarhring og blóðþéttni við jafnvægi er um það bil 10 falt hærri en af upphaflegum skammti.

Neysla matar hefur ekki áhrif á C_{max} eða útsetningu (AUC) fyrir fingolimodi. Hámarksþéttni (C_{max}) fingolimod fosfats minnkaði lítillega eða um 34% en AUC var óbreytt. Því má taka Gilenya inn án tillits til máltíða (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Fingolimod dreifist að miklu leyti til rauðra blóðkorna, en hlutfall þess í blóðkornum er 86%. Fingolimod fosfat er að minna leyti tekið upp í rauð blóðkorn eða <17%. Fingolimod og fingolimod fosfat eru að stærstum hluta próteinbundin (>99%).

Fingolimod dreifist ítarlega út í vefi líkamans og er dreifingarrúmmál þess um 1.200 ± 260 lítrar. Rannsókn á fjórum heilbrigðum einstaklingum sem fengu stakan skammt í bláæð af geislamerkttri hliðstæðu fingolimods sýndi að fingolimod berst yfir í heila. Í rannsókn á 13 karlkyns MS-sjúklingum sem fengu fingolimod 0,5 mg/dag var meðalmagn fingolimods (og fingolimod fosfats) í sæði við jafnvægi (steady state) u.þ.b. 10.000 sinnum minna en skammturinn sem finnst var til inntöku (0,5 mg).

Umbrot

Umbrot fingolimods hjá mönnum verður með afturkræfri rúmvandri (stereoselective) fosfórtengingu yfir í lyfjafræðilega virka (S)-handhverfu fingolimod fosfats. Brotthvarf fingolimods verður með súrefnisháðu umbroti, sem er aðallega hvatað af CYP4F2 og hugsanlega öðrum ísóensímum, og eftirfarandi fitusýrulíku niðurbroti í óvirk umbrotsefni. Einnig sást myndun lyfjafræðilega óvirkrar óskautaðrar ceramid hliðstæðu fingolimods. Að hluta til hafa verið borin kennsl á aðalensímið sem tekur þátt í umbroti fingolimods og það gæti verið CYP4F2 eða CYP3A4.

Eftir inntöku staks skammts af [^{14}C] fingolimodi eru helstu fingolimod-tengdu efnasamböndin í blóði, samkvæmt hlut þeirra í AUC allt að 34 dögum eftir inntöku geislamerktra efnasambanda, fingolimod sjálft (23%), fingolimod fosfat (10%), og óvirk umbrotsefni (M3 carboxýlsýruumbrotsefni (8%), M29 ceramid umbrotsefni (9%) og M30 ceramid umbrotsefni (7%)).

Brotthvarf

Úthreinsun fingolimods úr blóði er $6,3 \pm 2,3$ l/klst., og endanlegur helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) er að meðaltali 6-9 dagar. Blóðþéttni fingolimods og fingolimod fosfats lækkar samhliða í endanlega fasanum, sem leiðir til þess að helmingunartími beggja er svipaður.

Eftir inntöku, skilst um það bil 81% af skammtinum hægt út í þvagi sem óvirkt umbrotsefni. Fingolimod og fingolimod fosfat skiljast ekki út óbreytt í þvagi en eru helstu efnin sem skiljast út í saur og er magnið minna en 2,5% af skammtinum, af hvoru efni fyrir sig. Eftir 34 daga hafa 89% af gefnum skammti skilist út.

Línulegt samband

Þéttni fingolimods og fingolimod fosfats eykst að því er virðist í réttu hlutfalli við skammtinn eftir endurtekna 0,5 mg eða 1,25 mg skammta einu sinni á sólarhring.

Eiginleikar hjá sérstökum sjúklingahópum

Kyn, kynþáttur og skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf fingolimods og fingolimod-fosfats eru ekki breytileg milli karla og kvenna, sjúklinga af mismunandi kynþáttum eða sjúklinga með vægt skerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A, B, og C), sást engar breytingar á C_{max} fingolimods, en AUC jókst um 12% í flokki A, 44% í flokki B og 103% í flokki C. Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) lækkaði C_{max} fingolimod fosfats um 22%, en ekki varð umtalsverð breyting á AUC. Lyfjahvörf fingolimod fosfats voru ekki metin hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Sýnilegur helmingunartími útskilnaðar fingolimods er óbreyttur hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi, en lengist um u.þ.b. 50% hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Fingolimod á ekki að nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Klínísk reynsla og upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjúklingum eldri en 65 ára eru takmarkaðar. Gæta skal varúðar við notkun Gilenya hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 4.2).

Börn

Hjá börnum (10 ára og eldri) eykst þéttni fingolimod fosfats að því er virðist í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 0,25 mg og 0,5 mg.

Þéttni fingolimod fosfats við jafnvægi er um það bil 25% lægri hjá börnum (10 ára og eldri) eftir gjöf 0,25 mg eða 0,5 mg af fingolimodi á sólarhring samanborið við þéttina hjá fullorðnum sem fá meðferð með 0,5 mg af fingolimodi einu sinni á sólarhring.

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi fyrir börn undir 10 ára aldri.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Öryggi fingolimods var metið í forklínískum rannsóknum á músum, rottum, hundum og öpum. Helstu marklíffæri voru eitlakerfið (eitilfrumnafræð og rýrnun eitilvefjar), lungu (þyngdaraukning, þykkun sléttis vöðva við berkju-lungnablöðrumót), hjarta (lægri hjartsláttartíðni, hækkun blóðþrýstings, breytingar umhverfis æðar og hrönnun í hjartavöðva) hjá nokkrum tegundum og æðar (æðakvillar) hjá rottum eingöngu. Rannsóknin stóð í tvö ár og notaðir voru skammtar sem voru 0,15 mg/kg og hærri, en það er um það bil 4-föld sú altæka útsetning (AUC) sem á sér stað hjá mönnum af daglegum 0,5 mg skammti.

Ekkert kom fram sem benti til krabbameinsvaldandi áhrifa í lífefnafræðilegri rannsókn (bioassay) á rottum, sem stóð í 2 ár þar sem gefnir voru fingolimod skammtar til inntöku sem voru allt að þolanlegum hámarksskammti 2,5 mg/kg, sem samsvarar um það bil 50 földum hámarksskammti miðað við útsetningu (AUC) hjá mönnum af 0,5 mg skammti. Hins vegar var tíðni illkynja eitilfrumukrabbameins aukin hjá músum í rannsókn sem stóð í 2 ár þar sem gefnir voru skammtar sem voru 0,25 mg/kg eða stærri, sem samsvarar 6 földum hámarksskammti miðað við útsetningu (AUC) hjá mönnum af 0,5 mg skammti einu sinni á sólarhring.

Fingolimod leiddi hvorki til stökkbreytinga né litningasundrunar í dýrarrannsóknum.

Fingolimod hafði engin áhrif á fjölda/hreyfanleika sæðisfrumna eða frjósemi karlkyns og kvenkyns rotta, allt að stærsta skammti sem prófaður var (10 mg/kg), sem samsvarar um það bil 150 földum hámarksskammti miðað við útsetningu (AUC) hjá mönnum af 0,5 mg skammti einu sinni á sólarhring.

Fingolimod hafði vansköpunarvaldandi áhrif hjá rottum þegar það var gefið í skömmtum sem voru 0,1 mg eða stærri. Útsetning fyrir lyfinu hjá rottum með þessum skammti var svipuð og hjá sjúklingum við meðferðarskammt (0,5 mg). Algengustu vanskapanirnar á líffærum fóstura voru varanlegur slagæðarstofn og sleglaskiptargalli. Ekki var unnt að meta vansköpunarvaldandi áhrif hjá kanínum að fullu, en aukin dánartíðni fósturvísa/fóstura sást við skammta sem voru 1,5 mg/kg og stærri og fækkun lífvænlegra fóstura sem og vaxtarskerðing fóstura kom fram við 5 mg/kg. Útsetning fyrir lyfinu hjá kanínum með þessum skömmtum var svipuð og hjá sjúklingum.

Hjá rottum var lifun unga F1 kynslóðar minni fljótlega eftir got af skömmtum sem höfðu ekki eiturvefkanir á móður. Hinsvegar hafði meðferð með fingolimodi ekki áhrif á líkamspunga F1, þroska, hegðun eða frjósemi.

Fingolimod skildist út í mjólk dýra sem fengu meðferð meðan þau voru mjólkandi og var þéttinn 2-3 falt hærri en plasmabéttinn hjá móður. Fingolimod og umbrotsefni þess fóru yfir fylgju hjá unगाfullum kanínum.

Rannsóknir á ungum dýrum

Niðurstöður úr tveimur rannsóknum á eiturvekun hjá ungum rottum sýndu lítilsháttar áhrif á taugaatferlisþroska, seinkaðan kynþroska og minni ónæmissvörun við endurtekna örvun með KLH (keyhole limpet haemocyanin), sem voru ekki talin frábrigði. Í heildina voru áhrif sem tengdust meðferð með fingolimodi í ungum dýrum sambærileg áhrifum sem komu fram hjá fullorðnum rottum við svipaða skammta, með þeim undantekningum að breytingar í beinþéttni og skerðing á taugaatferlisþroska (minnkuð viðbrögð við að heyra fælandi hljóð) sem komu fram við skammtinn 1,5 mg/kg og var hærri hjá ungum dýrum og að ofvöxtur sléttra lungnavöðva kom ekki fram hjá ungum rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Gilena 0,25 mg hörð hylki

Innihald hylkis

Mannitól
Hydroxýprópýlsellulósi
Hydroxýprópýlbetadex
Magnesíumsterat

Hylkisskel

Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk (E904)
Svart járnnoxíð (E172)
Própýlenglýkól (E1520)
Sterk ammóníaklausn (E527)

Gilena 0,5 mg hörð hylki

Innihald hylkis

Mannitól
Magnesíumsterat

Hylkisskel

Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk (E904)
Vatnsfrítt alkóhól
Ísóprópýlalkóhól
Bútýlalkóhól
Própýlenglýkól (E1520)
Hreinsað vatn
Sterk ammóníaklausn (E527)
Kalíumhýdroxíð
Svart járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)
Títantvíoxíð (E171)
Tvímetikón

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Gilenya 0,25 mg hörð hylki

2 ár.

Gilenya 0,5 mg hörð hylki

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gilenya 0,25 mg hörð hylki

PVC/PVDC/ál þynnupakkningar sem innihalda 7 eða 28 hörð hylki.

PVC/PVDC/ál rifgataðar stakskammtaþynnur sem innihalda 7x 1 hörð hylki.

Gilenya 0,5 mg hörð hylki

PVC/PVDC/ál þynnupakkningar sem innihalda 7, 28 eða 98 hörð hylki.

PVC/PVDC/ál þynnupakkningar sem innihalda 7 eða 28 hörð hylki í umslögum eða fjölpakkningar sem innihalda 84 (3 pakkningar með 28) hörð hylki í umslögum.

PVC/PVDC/ál rifgataðar stakskammtaþynnur sem innihalda 7x 1 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Gilenya 0,25 mg hörð hylki

EU/1/11/677/007-009

Gilenya 0,5 mg hörð hylki

EU/1/11/677/001-006

EU/1/11/677/010

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. mars 2011

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. nóvember 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu GILENYA í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi við heilbrigðisyfirvöld í hverju landi fyrir sig um innihald og gerð fræðsluáætlunar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingaraðferðir og aðra þætti áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafi skal tryggja, að í hverju aðildarlandi fyrir sig þar sem GILENYA er markaðssett, fái allir lækna sem munu ávísa GILENYA uppfærðan upplýsingapakka fyrir lækna, sem inniheldur eftirtalið:

1. Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC)
2. Gátlista fyrir lækna fyrir fullorðna sjúklinga og börn, til að hafa í huga áður en GILENYA er ávísað, m.a. með upplýsingum um skrána sem haldin er yfir útsetningu fyrir fingolimodi á meðgöngu (Pregnancy Exposure Registry)
3. Leiðbeiningabækling fyrir sjúkling/foreldri/umönnunaraðila sem afhenda skal öllum sjúklingum, foreldrum þeirra (eða forráðamönnum) og umönnunaraðilum.
4. Afhenda á sjúklingum, foreldrum þeirra (eða forráðamönnum) og umönnunaraðilum, eftir því sem við á, minnisspjald fyrir sjúklinga sem á sérstaklega við í tengslum við þungun.

Gátlisti fyrir lækna

Gátlistinn fyrir lækna skal innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Kröfur um eftirlit við upphaf meðferðar:
Áður en fyrsti skammtur er gefinn
 - Taka skal upphafshjartalínurit áður en fyrsti skammtur af GILENYA er gefinn.
 - Mæla skal blóðþrýsting áður en fyrsti skammtur af GILENYA er gefinn.
 - Rannsaka skal lifrarstarfsemi, þ.m.t. transamínasa og bilirúbín, áður (innan 6 mánaða áður) en meðferð er hafin.
 - Gera skal ráðstafanir til að sjúklingar fái augnskoðun áður en meðferð með GILENYA er hafin hjá sjúklingum með sykursýki eða sögu um æðubólgu.
 - Áður en meðferð hefst verður neikvætt þungunarpróf að liggja fyrir.

Þar til 6 klst. eru liðnar frá fyrsta skammti

- Hafa skal eftirlit með sjúklingnum í 6 klst. eftir að fyrsti skammtur af GILENYA hefur verið gefinn, með tilliti til vísbendinga og einkenna um hægan hjartslátt, þ.m.t. mælingar á hjartsláttartíðni og blóðþrýstingi á klukkustundar fresti. Mælt er með samfelldu (rauntíma) hjartalínuriti.
- Taka skal hjartalínurit við lok 6 klst. eftirlitstímabilsins.

>6 til 8 klst. eftir fyrsta skammt

- Ef hjartsláttartíðni 6 klukkustundum eftir að skammtur er tekinn inn er sú lægsta sem komið hefur fram eftir að fyrsti skammtur var tekinn inn skal framlengja eftirlit með hjartsláttartíðni um að minnsta kosti 2 klst. og þar til hjartsláttartíðni eykst á ný.
- Ráðleggingar þegar meðferð með GILENYA er hafin aftur eftir hlé á meðferð:
Ráðlagt er að haga eftirliti á sama hátt eftir fyrsta skammt eins og við upphaf meðferðar þegar hlé er gert á meðferð:
 - Í einn sólarhring eða lengur á fyrstu 2 vikum meðferðar.
 - Lengur en í 7 sólarhringa á 3. og 4. viku meðferðar.
 - Lengur en í 2 vikur eftir að minnsta kosti 1 mánaðar meðferð.

- Ráðleggingar um eftirlit yfir nótt eftir fyrsta skammt (eða þegar eftirlit eftir fyrsta skammt á við, þegar meðferð er hafin aftur):
 - Framlengja skal eftirlit með hjartsláttartíðni þannig að það sé að minnsta kosti yfir nótt á sjúkrastofnun og þar til einkenni hafa gengið til baka, hjá sjúklingum sem þurfa lyfjagjöf vegna hægs hjartsláttar meðan á eftirliti stendur við upphaf meðferðar/þegar meðferð er hafin aftur. Haga skal eftirliti á sama hátt og eftir fyrsta skammt, eftir gjöf annars skammts af GILENYA.
 - Framlengja skal eftirlit með hjartsláttartíðni þannig að það sé að minnsta kosti yfir nótt á sjúkrastofnun og þar til einkenni hafa gengið til baka hjá sjúklingum:
 - með gáttasleglarof af 3. gráðu sem kemur fram á einhverjum tímapunkti.
 - sem eru í lok 6 klst. tímabilsins með:
 - a. Hjartsláttartíðni <45 slög á mínútu, <55 slög á mínútu hjá börnum 12 ára og eldri eða <60 slög á mínútu hjá börnum 10 ára til yngri en 12 ára.
 - b. Nýtilkomið gáttasleglarof af 2. gráðu eða hærra.
 - c. QTc bil ≥ 500 millisekúndur.

- GILENYA má ekki nota hjá sjúklingum:
 - Með þekkt ónæmisbælingarheilkenni.
 - Með aukna hættu á tækifærissýkingum, þ.m.t. ónæmisbældir sjúklingar (þ. á m. þeir sem eru á ónæmisbælandi meðferð og þeir sem eru ónæmisbældir vegna fyrri meðferða).
 - Með alvarlegar virkar sýkingar, virkar langvinnar sýkingar (lifrabólga, berklar).
 - Með þekktu virka illkynja sjúkdóma.
 - Með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).
 - Sem á síðustu 6 mánuðum fengu hjartadrep, hvikula hjartaöng, slag/skammvinnt blóðþurrðarkast, ómeðhöndlaða hjartabilun (sem krefst meðferðar á sjúkrahúsi) eða hjartabilun af flokki III/IV samkvæmt NYHA (New York Heart Association).
 - Með verulegar takttruflanir í hjarta sem þurfa á meðferð að halda með lyfjum við hjartsláttartruflunum af flokki Ia eða flokki III.
 - Með gáttasleglarof af 2. gráðu Mobitz gerð II eða gáttasleglarof af þriðju gráðu eða heilkenni sjúks sínushnúts, ef þeir eru ekki með gangráð.
 - Með QTc bil í upphafi ≥ 500 millisekúndur.
 - Á meðgöngu eða konum sem geta orðið þungar og nota ekki örugga getnaðarvörn.
 - Með ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.

- GILENYA er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með:
 - Leiðslurof í gáttum (sino-atrial heart block)
 - Lengingu QTc bils >470 millisekúndur (fullorðnar konur), QTc >460 millisekúndur (stúlkubörn) eða >450 millisekúndur (fullorðnir karlar og drengir)
 - Sögu um hjartastopp
 - Verulegan kæfisvefn
 - Sögu um hægán hjartslátt með einkennum
 - Sögu um endurtekin yfirlið
 - Háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á

Ef meðferð með GILENYA er íhuguð hjá þessum sjúklingum verður væntanlegur ávinningur að vega þyngra en hugsanleg áhætta og leita skal ráða hjá hjartalækni til að ákvarða viðeigandi eftirlit, en mælt er með framlengdu eftirliti að minnsta kosti yfir nótt.

- Ekki er mælt með notkun GILENYA hjá sjúklingum sem eru á meðferð með lyfjum sem vitað er að draga úr hjartsláttartíðni. Ef meðferð með GILENYA er íhuguð hjá þessum sjúklingum verður væntanlegur ávinningur að vega þyngra en hugsanleg áhætta og leita skal ráða hjá hjartalækni um að skipta yfir á lyf sem ekki draga úr hjartsláttartíðni, eða ef það er ekki hægt, að ákvarða viðeigandi eftirlit. Mælt er með eftirliti sem stendur að minnsta kosti yfir nótt.
- GILENYA dregur úr fjölda eitilfrumna í blóði. Rannsaka skal fjölda eitilfrumna í blóði (heildartalning blóðkorna) hjá öllum sjúklingnum áður en meðferð hefst (innan 6 mánaða eða eftir að fyrri meðferð er hætt) og hafa eftirlit með fjöldanum meðan á meðferð með GILENYA stendur. Gera skal hlé á meðferð ef staðfestur eitilfrumufjöldi er $<0,2 \times 10^9/l$. Þegar meðferð með GILENYA er hafin að nýju er ráðlagður skammtur 0,5 mg einu sinni á sólarhring (eða 0,25 mg einu sinni á sólarhring hjá börnum 10 ára og eldri með líkamsþyngd ≤ 40 kg). Aðrar skammtastærðir hafa ekki verið samþykktar.
- GILENYA hefur ónæmisbælandi áhrif sem ýta undir sýkingahættu hjá sjúklingum, þ.m.t. tækifærissýkingar sem geta verið banvænar og auka hættuna á myndun eitilfrumukrabbameins (þ.m.t. sveplíki (mycosis fungoides)) og annarra illkynja sjúkdóma, sérstaklega í húð. Við eftirlit skal vera vakandi fyrir bæði meinsemdum í húð og sveplíki. Læknar skulu fylgjast vandlega með sjúklingum. Sérstaklega þeim sem eru með samhliða sjúkdóma eða þekkt áhættuþætti eins og fyrri ónæmisbælandi meðferð. Ef grunur er um slíka áhættu skal læknirinn íhuga í hverju tilviki fyrir sig að hætta meðferð.
 - Fresta skal upphafi meðferðar hjá sjúklingum með alvarlega virka sýkingu, þar til sýkingin er horfin. Íhuga skal að gera hlé á meðferð meðan alvarlegar sýkingar ganga yfir. Ekki skal veita æxlishefjandi, ónæmistemprandi eða ónæmisbælandi meðferð samhliða vegna hættunnar á samanlögðum áhrifum á ónæmiskerfið. Af sömu ástæðu skal taka ákvörðun um að veita langvarandi samhliða meðferð með barksterum að vandlega íhuguðu máli.
 - Ráðlagt er að vera á varðbergi gagnvart grunnfrumukrabbameini og öðrum æxlum í húð, þ.m.t. illkynja sortuæxli, flöguþekjukrabbameini, Kaposi-sarkmeini og Merkel-frumukrabbameini, með því að skoða húð áður en meðferð er hafin og síðan á 6 til 12 mánaða fresti að teknu tilliti til klíníks mats. Vísa skal sjúklingnum til húðsjúkdómalæknis ef grunsamleg sár greinast. Vara skal sjúklinga við útsetningu fyrir sólarljósi án varnar. Þessir sjúklingar skulu ekki fá samhliða ljósamedferð með UV-B-geislum eða PUVA-geislamedferð.

- Sérstakar ráðleggingar varðandi bólusetningu fyrir sjúklinga sem eru að hefja meðferð með GILENYA.
 - Mæla skal mótefni gegn hlaupabólu-ristilveiru (varicella zoster virus) hjá sjúklingum með sögu um hlaupabólu sem ekki hefur verið staðfest af heilbrigðisstarfsmanni eða sem ekki eru með skráða fulla bólusetningu með hlaupabólubóluefni. Ef prófið er neikvætt, er full bólusetning með hlaupabólubóluefni ráðlögð og fresta skal byrjun meðferðar í 1 mánuð til þess að bólusetningin nái fullri verkun.
- Ráðleggja skal sjúklingum að greina þeim sem ávísaði lyfinu strax frá vísbendingum og einkennum sýkingar meðan á meðferð með GILENYA stendur og í allt að tvo mánuði eftir að meðferð lýkur.
 - Tafarlaus sjúkdómsgreining skal fara fram á sjúklingum með einkenni heilabólgu, mengisbólgu og mengisheilabólgu og viðeigandi meðferð hafin ef hún greinist.
 - Greint hefur verið frá alvarlegum, lífshættulegum og stundum banvænum tilvikum um heilabólgu, mengisbólgu og mengisheilabólgu af völdum herpes simplex-veiru (HSV) og hlaupabólu-ristilveiru (VZV) meðan á meðferð með GILENYA stóð.
 - Greint hefur verið frá tilvikum mengisbólgu af völdum cryptococca (stundum banvænum) eftir um það bil 2-3 ára meðferð, en nákvæm tengsl við lengd meðferðar eru þó óþekkt.
 - Tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) hafa komið fram eftir um það bil 2-3 ára meðferð með lyfinu einu sér, en nákvæm tengsl við lengd meðferðar eru þó óþekkt.
Verið á varðbergi fyrir klínískum einkennum eða niðurstöðum segulómunar sem benda til PML. Ef grunur er um PML skal gera hlé á meðferð með GILENYA þar til PML hefur verið útilokað.
 - Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá HPV-sýkingum (human papilloma virus), þ.m.t. totuvörtum (papilloma), misvexti (dysplasia), vörtum og HPV-tengdu krabbameini. Fyrir sjúklinga er mælt með krabbameinsskoðun, þar með talið leghálsstroki (Pap strok) og bólusetningu fyrir HPV-tengdu krabbameini, í samræmi við viðtekna umönnun.
- Íhuga skal alhliða augnskoðun:
 - 3-4 mánuðum eftir að meðferð með GILENYA hefst til að greina eins fljótt og hægt er sjónskerðingu vegna sjónudepilsbjúgs af völdum lyfsins.
 - Meðan á meðferð með GILENYA stendur hjá sjúklingum með sykursýki eða sögu um æðubólgu.

- GILENYA hefur vanskapandi áhrif. Konur sem geta orðið þungaðar (þar með talið unglingsstúlkur) og nota ekki örugga getnaðarvörn og konur á meðgöngu eiga ekki að nota lyfið.
 - Neikvætt þungunarpróf verður að liggja fyrir áður en meðferð hefst og það verður að endurtaka með reglulegu millibili.
 - Konur sem geta orðið þungaðar, unglingsstúlkur meðtaldar, foreldrar þeirra (eða forráðamenn) og umönnunaraðilar eiga að fá ráðgjöf áður en meðferð hefst og með reglulegu millibili eftir það um alvarlega hættu sem GILENYA hefur fyrir fóstrið, með stuðningi af minnisspjaldi fyrir sjúklinga sem á sérstaklega við í tengslum við þungun.
 - Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti tvo mánuði eftir að meðferð lýkur.
 - Meðan á meðferð stendur mega konur ekki verða þungaðar. Ef kona verður þunguð meðan á meðferð stendur verður að hætta notkun GILENYA. Þegar meðferð með GILENYA er stöðvuð vegna þungunar eða fyrirhugaðrar þungunar verður að hafa í huga að sjúkdómsvirkni getur komið til baka. Veita á læknisfræðilega ráðgjöf um hættu á skaðlegum áhrifum á fóstur í tengslum við GILENYA meðferð og framkvæma skal ómskoðanir.
 - Hætta verður meðferð með GILENYA 2 mánuðum áður en þungun er fyrirhuguð.
 - Læknar eru hvattir til að skrá þungaða sjúklinga eða þungaðar konur geta sjálfar skráð sig í GILENYA þungunarskrána.
- Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum bráðrar lifrabilunar þar sem lifrarígræðsla var nauðsynleg og klínísks marktæks lifrarskaða. Því skal fylgjast náið með lifrarstarfsemi.
 - Áður en meðferð er hafin skulu liggja fyrir nýlegar mælingar (þ.e. gerðar innan síðastliðinna 6 mánaða) á transamínasagildum og bilirúbíni.
 - Ef engin klínísk einkenni eru til staðar meðan á meðferð stendur skal mæla gildi lifrartransamínasa og bilirúbíns í sermi eftir 1, 3, 6, 9 og 12 mánuði á meðferð og reglulega eftir það þangað til 2 mánuðum eftir að notkun Gilenya hefur verið hætt.
 - Ef engin klínísk einkenni eru til staðar meðan á meðferð stendur og lifrartransamínasar eru umfram þreföld en innan við fimmföld eðlileg efri mörk án aukningar á bilirúbíni í sermi þarf að koma á tíðara eftirliti, m.a. með bilirúbíni í sermi og alkalískum fosfatasa (ALP), til þess að ákvarða hvort frekari aukning hafi orðið og til þess að greina aðra hugsanlega ástæðu starfstruflana í lifur. Ef gildi lifrartransamínasa eru að minnsta kosti fimmföld eðlileg efri mörk eða að minnsta kosti þreföld eðlileg efri mörk ásamt einhverri aukningu á bilirúbíni í sermi á að hætta notkun GILENYA. Hafa á áframhaldandi eftirlit með lifrarstarfsemi. Ef sermisgildi færast í eðlilegt horf (þ.m.t. ef önnur örsök starfstruflunar í lifur kemur fram) má hefja gjöf GILENYA að nýju eftir vandlegt mat á ávinningi og áhættu fyrir sjúklinginn.
- Gefa skal ráðlögðu skammtana 0,5 mg á sólarhring (eða 0,25 mg einu sinni á sólarhring hjá börnum 10 ára og eldri með líkamsþyngd ≤ 40 kg). Aðrar skammtastærðir hafa ekki verið samþykktar.
- Eftir markaðssetningu hefur mjög sjaldan komið fram alvarleg versnun sjúkdóms hjá sjúklingum sem hætta notkun GILENYA. Íhuga skal mögulega endurkomu sjúkdóms með óhemjumikla sjúkdómsvirkni.

- Tilkynnt hefur verið um krampa, krampaflog meðtalin. Læknar eiga að vera á varðbergi fyrir krömpum og sérstaklega hjá sjúklingum með undirliggjandi kvilla eða með sögu um eða fjölskyldusögu um flogaveiki.
- Læknar skulu endurmeta árlega ávinning GILENYA meðferðar miðað við áhættuna hjá hverjum sjúklingi, sérstaklega börnum.
- Læknar skulu láta sjúklinginn/foreldra/umönnunaraðila fá leiðbeiningabækling sem ætlaður er sjúklingum/foreldrum/umönnunaraðilum og minnisspjald fyrir sjúklinga sem á sérstaklega við í tengslum við þungun.

Öryggi hjá börnum er svipað og hjá fullorðnum og því gilda varnaðarorð og varúðarreglur fyrir fullorðna einnig hjá börnum.

Læknar ættu einnig, sérstaklega hjá börnum, að:

- Meta Tanner stig og mæla hæð og þyngd skv. viðtekinni umönnun.
- Hafa eftirlit með hjarta og æðum.
- Gæta varúðar við gjöf fyrsta skammts eða þegar skammti er breytt frá 0,25 mg í 0,5 mg einu sinni á sólarhring, vegna hættu á hægslætti
- Fylgjast með sjúklingum með tilliti til þunglyndis og kvíða.
- Leggja áherslu á meðferðarhaldni og misnotkun við sjúklinga, sérstaklega varðandi rof á meðferð og nauðsyn þess að viðhafa endurtekið eftirlit með hjarta og æðum.
- Leggja áherslu á ónæmisbælandi áhrif GILENYA.
- Íhuga heildar bólusetningaráætlun áður en meðferð með GILENYA er hafin.
- Veita leiðbeiningar um eftirlit vegna krampa.

Leiðbeiningabæklingur fyrir sjúklinga/foreldra/umönnunaraðila

Leiðbeiningabæklingur fyrir sjúklinga/foreldra/umönnunaraðila skal innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Upplýsingar um GILENYA og hvernig það verkar.
- Hvað MS-sjúkdómur er.
- Sjúklingar eiga að lesa fylgiseðilinn vandlega áður en meðferð er hafin og geyma hann ef þeir skyldu þurfa að skoða hann aftur meðan á meðferðinni stendur.
- Mikilvægi þess að tilkynna aukaverkanir;
- Að taka þarf grunnhjartalínurit og mæla blóðþrýsting hjá sjúklingum áður en þeim er gefinn fyrsti skammtur af GILENYA.
- Hafa skal eftirlit með hjartsláttartíðni í 6 klst. eða lengur eftir að fyrsti skammtur af GILENYA er gefinn, þ.m.t. mælingar á hjartsláttartíðni og blóðþrýstingi á klukkustundar fresti. Að verið geti að haft verði eftirlit með sjúklingum með samfelldu hjartalínuriti fyrstu 6 klukkustundirnar. Einnig ætti að taka hjartalínurit eftir 6 klst. og að í sumum kringumstæðum geti eftirlitið falið í sér að nauðsynlegt sé að dvelja á sjúkrastofnun yfir nótt.
- Sjúklingar skulu hafa samband við lækni ef gert er hlé á meðferð, því verið getur að hafa þurfi eftirliti á sama hátt eftir fyrsta skammt og við upphaf meðferðar, háð því hversu langt hlé var gert á meðferðinni og hversu langt er síðan meðferð með GILENYA hófst.
- Sjúklingar skulu greina strax frá einkennum sem benda til hægs hjartsláttar (svo sem sundli, svima, ógleði eða hjartsláttartruflunum) eftir að fyrsti skammtur af GILENYA hefur verið tekinn inn.
- GILENYA er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með hjartasjúkdóm eða sem einnig nota lyf sem vitað er að draga úr hjartsláttartíðni, og að þeir skuli láta alla lækna sem þeir leita til vita að þeir séu á meðferð með GILENYA.

- Vísbendingar og einkenni sýkinga, sem skal greina læknum sem ávísaði lyfinu strax frá meðan á meðferð með GILENYA stendur og í allt að tvo mánuði eftir að meðferð lýkur, þ.m.t. eftirfarandi:
 - Höfuðverkur ásamt hnakkastífleika, viðkvæmni fyrir ljósi, hiti, flensulík einkennum, ógleði, útbrot, ristill og/eða ringlun eða flog (geta verið einkennum heilahimnubólgu (mengisbólgu) og/eða heilabólgu, annaðhvort af völdum sveppa- eða veirusýkingar).
 - Einkenni svo sem máttleysi, sjónbreytingar eða ný/versnandi einkennum MS-sjúkdóms (geta verið einkennum ágengrar fjölbreyttra innlyksuheilabólgu [PML]).
- Nauðsyn þess að fara í krabbameinsskoðun, þar með talið leghálsstrok (Pap strok) og bólusetningu fyrir HPV-tengdu krabbameini, í samræmi við viðtekna umönnun, verður metin af læknum sem ávísar lyfinu.
- Greina skal þeim sem ávísaði lyfinu strax frá öllum einkennum sjónskerðingar meðan á meðferð með GILENYA stendur og í allt að tvo mánuði eftir að meðferð lýkur.
- GILENYA er vansköpunarvaldandi. Konur sem geta orðið þungaðar, unglingsstúlkur meðtaldar:
 - Eiga að fá fræðslu hjá læknum, áður en meðferð hefst og með reglulegu millibili eftir það, um alvarlega hættu fyrir fóstur sem tengist GILENYA og að þungaðar konur og konur sem geta orðið þungaðar sem ekki nota örugga getnaðarvörn eigi ekki að nota lyfið, með stuðningi af minnisspjaldi fyrir sjúklinga sem á sérstaklega við í tengslum við þungun.
 - Eiga að sýna fram á neikvætt þungunarpróf áður en meðferð með GILENYA er hafin.
 - Eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með GILENYA stendur og í að minnsta kosti tvo mánuði eftir að meðferð lýkur.
 - Eiga að greina læknum sem ávísaði lyfinu strax frá öllum (ætluðum eða ótilætluðum) þungunum meðan á meðferð með GILENYA stendur og í tvo mánuði eftir að meðferð lýkur.
- Gera skal rannsóknir á lifrarstarfsemi áður en meðferð hefst og hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi á 1., 3., 6., 9. og 12. mánuði meðferðar með GILENYA og síðan með reglulegu millibili þar til 2 mánuðum eftir að meðferð með GILENYA er hætt. Sjúklingar skulu láta læknum vita ef þeir verða varir við gulnun húðar eða hvítu augnanna, þvag verði óeðlilega dökkt, verk í hægri hlið kviðar, þreytu, minni matarlyst en venjulega eða óútskýrða ógleði og uppköst þar sem þetta geta verið teikn um lifrarskaða.
- Greint hefur verið frá húðkrabbameini hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm á meðferð með GILENYA. Sjúklingar skulu tafarlaust hafa samband við læknum ef einhverjir hnúðar á húðinni (t.d. glansandi perlulaga hnúðum), blettir eða opin sár sem gróa ekki innan nokkurra vikna koma fram. Einkenni húðkrabbameins geta m.a. verið óeðlilegur vöxtur eða breytingar í húðvef (t.d. óvenjulegir fæðingarblettir) með breytingum á lit, lögun eða stærð með tímanum.
- Að krampar geta komið fram. Upplýsa skal læknum um fyrri sögu eða fjölskyldusögu um flogaveiki.
- Það að hætta meðferð með GILENYA getur valdið endurkomu sjúkdóms. Læknirinn sem ávísar lyfinu skal ákveða hvort og hvernig eftirliti skal vera háttáð eftir að meðferð með GILENYA er hætt.

Sérstaklega fyrir börn:

Eftirfarandi skal hafa í huga:

- Læknir skal meta Tanner stig og mæla hæð og þyngd skv. viðtekinni umönnun.
- Gæta skal varúðar við gjöf fyrsta skammts eða þegar skammti er breytt frá 0,25 mg í 0,5 mg einu sinni á sólarhring.
- Þekkt er að þunglyndi og kvíði komi oft fram hjá einstaklingum með MS-sjúkdóm. Einnig hefur verið tilkynnt um þunglyndi og kvíða hjá börnum sem fá meðferð með GILENYA.
- Eftirlit með hjarta og æðum.
- Sjúklingar skulu tryggja meðferðarheldni og forðast misnotkun, sérstaklega varðandi rof á meðferð og viðhafa endurtekið eftirlit með hjarta og æðum.
- Vísbendingar og einkenni sýkinga.
- Leiðbeiningar um eftirlit vegna krampa.

Minnisspjald fyrir sjúklinga sem á sérstaklega við í tengslum við þungun

Minnisspjald fyrir sjúklinga sem á sérstaklega við í tengslum við þungun á að innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar:

- Þungaðar konur og konur sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn eiga ekki að nota GILENYA.
- Læknirinn upplýsir sjúkling um hættu á vansköpun af völdum GILENYA og nauðsynlegar aðgerðir til þess að lágmarka þá hættu, áður en meðferð hefst og reglulega eftir það.
- Sjúklingar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með GILENYA stendur.
- Áður en meðferð hefst verður neikvætt þungunarpróf að liggja fyrir og það verður að endurtaka með reglulegu millibili.
- Læknirinn upplýsir sjúklinga um nauðsyn þess að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 2 mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt.
- Læknar eiga að veita ráðgjöf ef þungun á sér stað og leggja mat á útkomu allra þungana.
- Meðan á meðferð stendur má konan ekki verða þunguð. Ef kona verður þunguð eða óskar eftir því að verða þunguð verður hún að hætta töku GILENYA.
- Sjúklingar eiga tafarlaust að upplýsa lækinn ef MS-sjúkdómurinn versnar þegar meðferð með GILENYA hefur verið hætt.
- Konur sem hafa fengið GILENYA á meðgöngu eru hvattar til að taka þátt í skráningu sem haldin er yfir útsetningu á meðgöngu þar sem fylgst er með afleiðingum þungunar.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

GILENYA 0,25 mg hörð hylki
fingolimod

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hylki inniheldur 0,25 mg af fingolimodi (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 hörð hylki
28 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Gleypið hylkið í heilu lagi

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

GILENYA 0,25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR STAKPAKKNINGAR**

1. HEITI LYFS

GILENYA 0,25 mg hörð hylki
fingolimod

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA STAKPAKKNINGA SEM INNIHALDA STAKSKAMMTAÞYNNUR

1. HEITI LYFS

GILENYA 0,25 mg hörð hylki
fingolimod

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hylki inniheldur 0,25 mg af fingolimodi (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 x 1 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Gleypið hylkið í heilu lagi

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/677/007

7 x 1 hart hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

GILENYA 0,25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTAÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

GILENYA 0,25 mg hörð hylki
fingolimod

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

GILENYA 0,5 mg hörð hylki
fingolimod

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hylki inniheldur 0,5 mg af fingolimodi (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 hörð hylki
28 hörð hylki
98 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Gleypið hylkið í heilu lagi

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

GILENYA 0,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR STAKPAKKNINGAR**

1. HEITI LYFS

GILENYA 0,5 mg hörð hylki
fingolimod

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA STAKPAKKNINGA – UMSLAG

1. HEITI LYFS

GILENYA 0,5 mg hörð hylki
fingolimod

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hylki inniheldur 0,5 mg af fingolimodi (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 hörð hylki
28 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Gleypið hylkið í heilu lagi

Til að opna: Á meðan þrýst er á flipa 1 er togað í flipa 2.

Vika
Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

GILENYA 0,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA SEM INNIHALDA UMSLÖG (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

GILENYA 0,5 mg hörð hylki
fingolimod

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hylki inniheldur 0,5 mg af fingolimodi (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

FjölpaKKning: 84 (3 pakkningar, hver með 28) hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Gleypið hylkið í heilu lagi

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/677/004 84 hylki (3 pakkningar, hver með 28)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

GILENYA 0,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA – UMSLAG (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

GILENYA 0,5 mg hörð hylki
fingolimod

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hylki inniheldur 0,5 mg af fingolimodi (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 hörð hylki. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Gleypið hylkið í heilu lagi

Til að opna: Á meðan þrýst er á flipa 1 er togað í flipa 2.

Vika
Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/677/004 84 hylki (3 pakkningar, hver með 28)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

GILENYA 0,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR UMSLAG**

1. HEITI LYFS

GILENYA 0,5 mg
fingolimod

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA STAKPAKKNINGA SEM INNIHALDA STAKSKAMMTAÞYNNUR

1. HEITI LYFS

GILENYA 0,5 mg hörð hylki
fingolimod

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hylki inniheldur 0,5 mg af fingolimodi (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 x 1 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Gleypið hylkið í heilu lagi

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/677/001 7 x 1 hart hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

GILENYA 0,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTAÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

GILENYA 0,5 mg hörð hylki
fingolimod

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Gilenya 0,25 mg hörð hylki

Gilenya 0,5 mg hörð hylki

fingolimod

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Gilenya og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Gilenya
3. Hvernig nota á Gilenya
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Gilenya
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Gilenya og við hverju það er notað

Upplýsingar um Gilenya

Gilenya inniheldur virka efnið fingolimod.

Við hverju Gilenya er notað

Gilenya er notað fyrir fullorðna, börn og unglínga (10 ára og eldri) til meðferðar við MS-sjúkdómi með köstum og bata á milli, nánar tiltekið hjá:

- Sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð við MS-sjúkdómi.
- eða
- Sjúklingum sem eru með alvarlegan MS-sjúkdóm sem þróast hratt.

Gilenya læknar ekki MS-sjúkdóm, en hjálpar til við að fækka köstum og hægja á framgangi líkamlegrar færnisferðingar sem tengist MS-sjúkdómi.

Hvað er MS-sjúkdómur

MS-sjúkdómur er langvinnur sjúkdómur sem hefur áhrif á miðtaugakerfið, sem samanstendur af heilanum og mænunni. MS-sjúkdómurinn veldur bólgu sem eyðileggur varnarslíðrið sem er utan um taugar miðtaugakerfisins (en það er úr mýelíni), og þar með starfa taugarnar ekki sem skyldi. Þetta nefnist afmýling.

MS-sjúkdómur með köstum og bata á milli einkennist af endurteknum árásum einkenna frá taugakerfinu (köstum) sem endurspegla bólgu í miðtaugakerfinu. Einkennin eru mismunandi milli sjúklinga en fela venjulega í sér erfiðleika við gang, dofa, sjóntruflanir eða breytingar á jafnvægissskyni. Einkenni kasta geta horfið algerlega þegar köstumum er lokið, en sum vandamál geta verið áfram til staðar.

Hvernig Gilenya verkar

Gilenya hjálpar til við að verjast árásum ónæmiskerfisins á miðtaugakerfið með því að draga úr getu sumra hvíttra blóðkorna (eítílfrumna) til að ferðast auðveldlega um líkamann og með því að koma í veg fyrir að þær nái til heilans og mæunnar. Þetta takmarkar taugaskemmdir af völdum MS-sjúkdóms. Gilenya minnkar einnig sum ónæmisviðbrögð líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota Gilenya

Ekki má nota Gilenya

- ef þú ert með **minnkaða ónæmissvörun** (vegna ónæmisbælingarheilkennis, sjúkdóms eða lyfja sem bæla ónæmiskerfið).
- ef þú ert með **alvarlega virka sýkingu eða virka langvinna sýkingu** svo sem lifrabólgu eða berkla.
- ef þú ert með **virkt krabbamein**.
- ef þú ert með **alvarlega lifrarsjúkdóma**.
- **ef þú hefur á síðustu 6 mánuðum fengið hjartaáfall, hjartaöng, heillaslag eða viðvörun um heillaslag eða ákveðnar tegundir hjartabilunar**.
- ef þú ert með ákveðnar tegundir af **óreglulegum eða óeðlilegum hjartslætti** (takttruflanir), þ.m.t. lengingu QT-bils á hjartarafriti áður en meðferð með Gilenya er hafin.
- **ef þú ert að nota eða hefur nýlega notað lyf við hjartsláttaróreglu**, svo sem kínídín, disopyramíð, amiodaron eða sotalol.
- ef þú ert **þunguð eða ef þú ert kona sem gæti orðið þunguð og notar ekki örugga getnaðarvörn**.
- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir fingolimodi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þetta á við um þig eða þú ert ekki viss, **skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú tekur Gilenya**.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Gilenya er notað:

- **ef þú færð verulega öndunarerfiðleika meðan þú sefur** (verulegan kæfisvefn).
- **ef þér hefur verið sagt að þú sért með óeðlilegt hjartalínurit**.
- **ef þú finnur fyrir einkennum hægs hjartsláttar (t.d. sundli, ógleði eða hjartsláttartruflunum)**.
- **ef þú ert að nota eða hefur nýlega notað lyf sem hægja á hjartslættinum** (til dæmis beta-blokka, verapamil, diltiazem eða ivabradin, digoxin, andkólínesterasalyf eða pilocarpin).
- **ef þú ert með sögu um skyndilegt meðvitundarleysi eða yfirlið**.
- **ef þú ráðgerir að fara í bólusetningu**.
- **ef þú hefur aldrei fengið hlaupabólu**.
- **ef þú ert með eða hefur fengið sjóntruflanir** eða önnur einkenni bólgu í miðju sjónsvæðinu (sjónudepli) aftast í auganu (sjúkdóm sem nefnist sjónudepilsbjúgur, sjá hér að neðan), bólgu eða sýkingu í auga (æðubólgu), **eða ef þú ert með sykursýki** (sem getur valdið einkennum frá augum).
- **ef þú ert með lifrarsjúkdóm**.
- ef þú ert með **háan blóðþrýsting sem ekki er hægt að hafa stjórn á með lyfjum**.
- ef þú ert með **alvarlega lungnasjúkdóma** eða reykingahósta.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða þú ert ekki viss, **skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú tekur Gilenya**.

Hægur hjartsláttur (hægtaktur) og óreglulegur hjartsláttur

Í upphafi meðferðar eða eftir töku fyrsta 0,5 mg skammtsins þegar þú skiptir frá 0,25 mg skammti á sólarhring getur Gilenya valdið hægari hjartslætti. Þess vegna getur þú fundið fyrir sundli eða þreytu, fundið fyrir hjartslættinum, eða fengið lágan blóðþrýsting. **Ef þessi einkenni eru veruleg, skaltu láta lækinn vita, því þú gætir þurft á meðferð að halda án tafar**. Gilenya getur einnig valdið óreglulegum hjartslætti, einkum eftir fyrsta skammtinn. Óreglulegur hjartsláttur verður venjulega eðlilegur aftur innan sólarhrings. Hægur hjartsláttur verður venjulega eðlilegur aftur innan mánaðar. Á þessu tímabili er yfirleitt ekki búist við neinum mikilvægum áhrifum á hjartslátt.

Læknirinn mun óska eftir því að þú haldir kyrru fyrir á sjúkrahúsinu eða læknastofunni í að minnsta kosti 6 klukkustundir, þar sem púls og blóðþrýstingur er mældur á klukkustundar fresti, eftir að þú tekur fyrsta skammtinn af Gilenya eða eftir töku fyrsta 0,5 mg skammtsins þegar þú skiptir frá 0,25 mg skammti á sólarhring svo hægt sé að grípa til viðeigandi aðgerða ef aukaverkanir, sem koma fram í upphafi meðferðar, koma fram. Það á að taka hjartalínurit áður en þú færð fyrsta skammtinn af Gilenya og eftir að 6 klukkustunda eftirlitstímabilinu líkur. Verið getur að læknirinn taki samfelld hjartalínurit yfir allt eftirlitstímabilið. Ef þú ert með mjög hægán hjartslátt eða það er enn að hægjast á honum eftir 6 klukkustunda tímabilið, eða ef eitthvað óeðlilegt kemur fram á hjartalínuritinu, getur verið að það þurfi að hafa eftirlit með þér lengur (í að minnsta kosti 2 klst. í viðbót og mögulega yfir nótt) þar til það hefur gengið til baka. Það sama getur átt við ef þú ert að hefja meðferð með Gilenya að nýju eftir hlé á meðferðinni, en það er bæði háð því hversu langt hléið var og hversu lengi þú hafðir verið á meðferð með Gilenya fyrir hléið.

Ef þú ert með, eða ert í hættu á að fá, óreglulegan eða óeðlilegan hjartslátt, ef hjartalínuritið þitt er óeðlilegt, eða ef þú ert með hjartasjúkdóm eða hjartabilun getur verið að Gilenya henti þér ekki.

Ef þú ert með sögu um skyndilegt yfirlíð eða lækkandi hjartsláttartíðni, getur verið að Gilenya henti þér ekki. Hjartalæknir (hjartasérfræðingur) mun meta þig til að ráðleggja um hvernig þú átt að hefja meðferð með Gilenya, þar með talið varðandi eftirlit yfir nótt.

Ef þú ert á meðferð með lyfjum sem geta valdið því að það hægist á hjartslættinum, getur verið að Gilenya henti þér ekki. Hjartalæknir mun meta þig til að athuga hvort þú getir skipt yfir á meðferð með öðrum lyfjum sem ekki hægja á hjartslættinum til að þú getir farið á meðferð með Gilenya. Ef slík skipti eru ekki möguleg, mun hjartalæknirinn ráðleggja um hvernig þú átt að hefja meðferð með Gilenya, þar með talið varðandi eftirlit yfir nótt.

Ef þú hefur aldrei fengið hlaupabólu

Ef þú hefur aldrei fengið hlaupabólu, mun læknirinn rannsaka ónæmi þitt gegn veirunni sem veldur henni (hlaupabólu-ristilveiru). Ef þú ert ekki með vörn gegn veirunni, getur verið að þú þurfir að fá bólusetningu áður en þú byrjar á meðferð með Gilenya. Ef svo er mun læknirinn seinka upphafi meðferðar með Gilenya þar til einum mánuði eftir að bólusetningarferlinu er fulllökíð.

Sýkingar

Gilenya fækkar hvítum blóðkornum (sérstaklega eítílfrumum). Hvít blóðkorn vinna gegn sýkingum. Á meðan þú ert á meðferð með Gilenya (og í allt að 2 mánuði eftir að þú hættir að taka það), ertu í aukinni hættu á að fá sýkingar. Þær sýkingar sem þú ert með geta versnað. Sýkingar geta verið alvarlegar og lífshættulegar. Ef þú heldur að þú sért með sýkingu, ert með hita, líður eins og þú sért með flensu, ert með ristil eða ert með höfuðverk sem fylgir hnakkastífleiki, viðkvæmni fyrir ljósi, ógleði, útbrot og/eða ringlun eða flog (þetta geta verið einkenni heilahimnubólgu og/eða heilabólgu af völdum sveppa- eða veirusýkingar), skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn því þetta getur verið alvarlegt og lífshættulegt.

Ef þú heldur að MS-sjúkdómurinn fari versnandi (t.d. slappleiki eða breytingar á sjón) eða ef þú tekur eftir einhverjum nýjum einkennum skaltu hafa samband við lækninn tafarlaust því þetta geta verið einkenni mjög sjaldgæfs sjúkdóms í heila af völdum sýkingar sem kallast ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML). PML er alvarlegt ástand sem getur leitt til alvarlegrar fötlunar eða dauða. Læknirinn íhugar segulómun til þess að meta ástandið og ákveður hvort þú þurfir að hætta notkun Gilenya.

Greint hefur verið frá sýkingum með HPV-veirunni (human papilloma virus) þ.m.t. totuvörtum (papilloma), misvexti (dysplasia), vörtum og HPV-tengdu krabbameini hjá sjúklingum á meðferð með Gilenya. Læknirinn mun íhuga hvort þú þarfnast bólusetningar gegn HPV-veirunni áður en meðferð er hafin. Ef þú ert kona mun læknirinn ráðleggja skimun fyrir HPV.

Sjónudepilsbjúgur

Ef þú ert með eða hefur fengið sjóntruflanir eða önnur einkenni bólgu í miðju sjónsvæðinu (sjónudepli) aftast í auganu, bólgu eða sýkingu í auga (æðubólgu) eða sykursýki, getur verið að læknirinn vilji að þú farir í augnskoðun áður en þú byrjar á meðferð með Gilenya.

Verið getur að læknirinn vilji að þú farir í augnskoðun 3 til 4 mánuðum eftir að meðferð með Gilenya hefst.

Sjónudepillinn er lítið svæði í sjónunni aftast í auganu sem gerir þér kleyft að sjá form, liti og smáatriði skýrt og greinilega. Gilenya getur valdið þrota í sjónudeplinum en sá sjúkdómur kallast sjónudepilsbjúgur. Þrotinn kemur venjulega fram á fyrstu 4 mánuðum meðferðar með Gilenya.

Líkurnar á því að þú fái sjónudepilsbjúg eru meiri ef þú ert með **sykursýki** eða bólgu í auga sem kallast æðubólga. Ef um það er að ræða mun læknirinn óska eftir því að þú farir reglulega í augnskoðun til þess að hægt sé að greina sjónudepilsbjúg.

Ef þú hefur fengið sjónudepilsbjúg skaltu ræða við lækninn áður en þú byrjar á meðferð með Gilenya að nýju.

Sjónudepilsbjúgur getur valdið sumum sömu sjóntruflunum og MS kast veldur (sjóntaugarbólgu). Ekki er víst að einkennin komi fram til að byrja með. Segðu lækninum frá því ef einhverjar breytingar verða á sjóninni. Verið getur að læknirinn vilji að þú farir í augnskoðun, sérstaklega ef:

- sjónin verður þokukennd eða skuggsýn fyrir miðju;
- blindur blettur myndast fyrir miðri sjón;
- þú átt í erfiðleikum með að sjá liti eða smáatriði.

Rannsóknir á lifrarstarfsemi

Ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm áttu ekki að nota Gilenya. Gilenya getur haft áhrif á lifrarstarfsemina. Þú munt líklega ekki finna fyrir neinum einkennum en ef þú tekur eftir því að húðin eða hvítan í augunum gulnar, þvagið er óeðlilega dökkt (brúnleitt), ef þú finnur fyrir verk hægra megin í kvið, þreytu, minni svengdartilfinningu en venjulega eða þú finnur fyrir ógleði og kastar upp án skýringa, **skaltu láta lækninn vita án tafar**.

Ef þú finnur fyrir einhverju þessara einkenna eftir að meðferð með Gilenya hefst, **skaltu láta lækninn vita án tafar**.

Fyrir meðferðina, meðan á henni stendur og að henni lokinni getur verið að læknirinn láti framkvæma blóðrannsóknir til að hafa eftirlit með lifrarstarfseminni. Ef niðurstöður rannsókna sýna breytingar á lifrarstarfsemi gæti þurft að gera hlé á meðferð með Gilenya.

Hár blóðþrýstingur

Vegna þess að Gilenya veldur örflitilli blóðþrýstingshækkun getur verið að læknirinn vilji hafa reglulegt eftirlit með blóðþrýstingnum þínum.

Lungnasjúkdómar

Gilenya hefur lítils háttar áhrif á lungnastarfsemi. Sjúklingar með alvarlega lungnasjúkdóma eða reykingahósta gætu haft meiri líkur á að fá aukaverkanir.

Blóðhagur

Meðferð með Gilenya er ætlað að fækka hvítum blóðkornum í blóði. Fjöldi þeirra nær venjulega aftur eðlilegum gildum innan 2 mánaða eftir að meðferð er hætt. Ef þú þarft að fara í blóðrannsóknir skaltu láta lækninn vita að þú sért á meðferð með Gilenya. Annars er ekki víst að læknirinn geti túlkað niðurstöður rannsókna og fyrir sumar blóðrannsóknir getur læknirinn þurft að taka meira blóð en venjulega.

Áður en þú byrjar á meðferð með Gilenya mun læknirinn ganga úr skugga um að þú hafir nægilegan fjölda hvítra blóðkorna í blóðinu og væntanlega hafa reglulegt eftirlit með því. Ef þú hefur ekki nægan fjölda hvítra blóðkorna gæti þurft að gera hlé á meðferð með Gilenya.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome)

Mjög sjaldan hefur verið greint frá sjúkdómi sem kallast afturkræft aftara heilakvillaheilkenni hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm sem eru á meðferð með Gilenya. Einkennin geta m.a. verið skyndilegur slæmur höfuðverkur, ringlun, krampar og sjóntruflanir. Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú færð einhver þessara einkenna meðan þú ert á meðferð með Gilenya vegna þess að það gæti verið alvarlegt.

Krabbamein

Greint hefur verið frá húðkrabbameini hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm á meðferð með Gilenya. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú tekur eftir einhverjum hnúðum á húðinni (t.d. glansandi perlulaga hnúðum), blettum eða opnum sárum sem gróa ekki innan nokkurra vikna. Einkenni húðkrabbameins geta m.a. verið óeðlilegur vöxtur eða breytingar í húðvef (t.d. óvenjulegir fæðingarblettir) með breytingum á lit, lögum eða stærð með tímanum. Áður en meðferð með Gilenya hefst þarf að rannsaka húðina til að kanna hvort þú sért með einhverja hnúða á húðinni. Læknirinn mun einnig framkvæma reglulega skoðun á húðinni meðan á meðferðinni með Gilenya stendur. Ef þú færð kvilla í húð getur verið að læknirinn vísi þér til húðsjúkdómalæknis sem getur að viðhöfðu samráði ákveðið að mikilvægt sé að þú komir reglulega í skoðun.

Greint hefur verið frá tegund krabbameins í eitilkerfinu (eitilfrumukrabbamein) hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm sem fá meðferð með Gilenya.

Útsetning fyrir sól og vörn gegn sól

Fingolimod veiklar ónæmiskerfið. Þetta eykur hættuna á myndun krabbameins hjá þér, sérstaklega húðkrabbameins. Þú skalt takmarka útsetningu fyrir sól og útfjólubláum geislum með því að:

- klæðast viðeigandi hlífðarfatnaði
- bera reglulega á þig sólarvörn með hárrí vörn gegn útfjólubláum geislum.

Óvenjulegar skemmdir í heila tengdar MS kasti

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum óvenju stórra heilaskemmda tengdum MS kasti hjá sjúklingum á meðferð með Gilenya. Ef um alvarlegt kast er að ræða mun læknirinn íhuga að framkvæma segulólmun til þess að meta ástandið og mun ákveða hvort hætta þarf meðferð með Gilenya.

Skipt af annarri meðferð yfir á Gilenya

Læknirinn getur skipt beint af meðferð með beta interferoni, glatiramer acetati eða dimetyl fumarati yfir á Gilenya ef það eru engin merki um aukaverkanir af völdum fyrri meðferðar. Læknirinn gæti þurft að framkvæma blóðrannsókn til að útiloka slíkt. Eftir að meðferð með natalizumabi er hætt gæti þurft að bíða í 2-3 mánuði áður en meðferð með Gilenya er hafin. Til að skipta af meðferð með teriflunomidi getur verið að læknirinn ráðleggi þér að bíða í ákveðinn tíma eða fá meðferð til að hraða brotthvarfi lyfsins. Ef þú hefur verið á meðferð með alemtuzumabi þarf að fara fram nákvæmt mat og umræður við lækinn til að ákveða hvort Gilenya henti þér.

Konur sem geta orðið þungaðar

Ef Gilenya er notað á meðgöngu getur það skaðað fóstur. Áður en meðferð með Gilenya hefst útskýrir læknirinn þessa hættu fyrir þér og óskar eftir þungunarprófi til þess að tryggja að þú sért ekki þunguð. Læknirinn afhendir þér minnisspjald sem útskýrir af hverju þú átt ekki að verða þunguð meðan þú ert á meðferð með Gilenya. Það útskýrir einnig hvað þú átt að gera til að koma í veg fyrir þungun meðan þú ert á meðferð með Gilenya. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 2 mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt (sjá kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“).

Versnun MS-sjúkdóms eftir að meðferð með Gilenya hefur verið hætt

Ekki á að hætta töku Gilenya eða breyta skammtinum án þess að tala við lækinn.

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú heldur að MS-sjúkdómurinn fari versnandi eftir að þú hættir á meðferð með Gilenya. Þetta getur verið alvarlegt (sjá „Ef hætt er að nota Gilenya“ í kafla 3 og einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Aldraðir

Reynsla af meðferð með Gilenya hjá eldri sjúklingum (eldri en 65 ára) er takmörkuð. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú hefur einhverjar áhyggjur.

Börn og unglingar

Gilenya er ekki ætlað til notkunar handa börnum og unglungum yngri en 10 ára því það hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum í þeim aldurshópi.

Varnaðarorðin og varúðarreglurnar sem taldar eru upp hér fyrir ofan eiga líka við um börn og unglunga. Eftirfarandi upplýsingar eru sérstaklega mikilvægar fyrir börn og unglunga og umönnunaraðila þeirra:

- Áður en notkun Gilenya hefst mun læknirinn kanna hvaða bólusetningar þú hefur fengið. Ef þú hefur ekki fengið ákveðnar bólusetningar getur verið nauðsynlegt að þú fái þær áður en hægt er að hefja notkun Gilenya.
- Í fyrsta skiptið sem þú tekur Gilenya eða þegar þú skiptir frá 0,25 mg skammti á sólarhring yfir í 0,5 mg skammt á sólarhring mun læknirinn fylgjast með hjartslættinum (sjá „Hægur hjartsláttur (hægtaktur) og óreglulegur hjartsláttur“ hér fyrir ofan).
- Láttu lækinn vita ef þú færð flogaköst eða krampa áður en og á meðan þú tekur Gilenya.
- Ef þú færð þunglyndi eða kvíða eða ef þú verður þunglynd(ur) eða kvíðin(n) meðan þú tekur Gilenya skaltu láta lækinn vita. Það getur þurft að fylgjast nánar með þér.

Notkun annarra lyfja samhliða Gilenya

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Segðu læknum frá því ef þú ert að nota eitthvert eftirtalinna lyfja:

- **Lyf sem bæla eða hafa áhrif á ónæmiskerfið**, þar með talið **önnur lyf við MS-sjúkdómi**, svo sem beta interferon, glatiramer asetat, natalizumab, mitoxantron, teriflunomid, dimetyl fumarat eða alemtuzumab. Ekki má nota Gilenya samhliða slíkum lyfjum vegna þess að það getur aukið áhrifin á ónæmiskerfið (sjá einnig „Ekki má nota Gilenya“).
- **Barkstera**, vegna hugsanlegra viðbótaráhrifa á ónæmiskerfið.
- **Bóluefni**. Ef þú þarft að fá bólusetningu skaltu ráðfæra þig fyrst við lækinn. Á meðan þú ert á meðferð með Gilenya og í allt að 2 mánuði eftir að henni lýkur átt þú ekki að fá ákveðna tegund bóluefna (lifandi veikluð bóluefni) því þau geta valdið sýkingunni sem þau eiga að koma í veg fyrir. Verið getur að aðrar gerðir bóluefna verki ekki eins vel og þau gera venjulega, ef þau eru notuð á þessu tímabili.
- **Lyf sem hægja á hjartslættinum** (til dæmis betablokkar, svo sem atenolol). Notkun Gilenya samhliða slíkum lyfjum getur aukið áhrifin á hjartsláttinn fyrstu dagana eftir að meðferð með Gilenya hefst.
- **Lyf við hjartsláttaróreglu**, svo sem kínidín, disopyramíð, amiodaron og sotalol. Þú mátt ekki nota Gilenya ef þú ert að nota slík lyf því það getur aukið áhrifin á óreglulegan hjartslátt (sjá einnig „Ekki má nota Gilenya“).
- **Önnur lyf:**
 - próteasahemlar, lyf við sýkingum svo sem ketoconazol, azol sveppalyf, claritromycin eða telitromycin.
 - carbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz eða jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St. John's Wort) (hugsanleg hætta á minni verkun Gilenya).

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Meðganga

Ekki má nota Gilenya á meðgöngu, ef þungun er fyrirhuguð eða ef þú ert kona sem gæti orðið þunguð og þú notar ekki örugga getnaðarvörn. Ef Gilenya er notað á meðgöngu er hætta á skaðlegum áhrifum á fóstur. Tíðni vanskapana sem komið hafa fram hjá börnum mæðra sem notuðu Gilenya á meðgöngu er um það bil 2 falt hærri en hjá almenningi (þar er tíðni vanskapana um 2-3%). Algengustu vanskapanirnar sem greint hefur verið frá eru vanskapanir á hjarta, nýrum og stoðkerfi.

Þar af leiðandi, ef þú er kona sem gætir orðið þunguð:

- mun læknirinn fræða þig um þá hættu sem skapast fyrir fóstur og óska eftir þungunarprófi til að tryggja að þú sért ekki þunguð áður en meðferð með Gilenya hefst.

og

- verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Gilenya stendur og í tvo mánuði eftir að meðferð lýkur til að koma í veg fyrir að þú verðir þunguð. Ráðfærðu þig við lækinn varðandi öruggar getnaðarvarnir.

Læknirinn afhendir þér minnisþjald sem útskýrir af hverju þú átt ekki að verða þunguð á meðan þú ert á meðferð með Gilenya.

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Gilenya stendur skaltu hafa samband við lækinn tafarlaust. Læknirinn ákveður að stöðva meðferðina (sjá „Ef hætt er að nota Gilenya“ í kafla 3 og einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Sérhæft eftirlit verður með fóstri.

Brjóstgjöf

Ekki má hafa barn á brjósti meðan þú ert á meðferð með Gilenya. Gilenya getur borist í brjóstamjólk og hætta er á að það hafi alvarlegar aukaverkanir á barnið.

Akstur og notkun véla

Læknirinn mun segja þér hvort þú getir ekið, hjólað á reiðhjóli meðtalið og notað vélar á öruggan hátt þrátt fyrir sjúkdóminn. Ekki er talið að Gilenya hafi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

Hinsvegar þarftu við upphaf meðferðarinnar að dvelja á læknastofunni eða sjúkrahúsinu í 6 klukkustundir eftir að þú tekur fyrsta skammtinn af Gilenya. Hæfni þín til að aka og nota vélar getur verið skert á þessu tímabili og hugsanlega eftir að því lýkur.

3. Hvernig nota á Gilenya

Læknir með reynslu af meðferð við MS-sjúkdómi mun hafa umsjón með meðferð með Gilenya.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur er:

Fullorðnir:

Skammturinn er eitt 0,5 mg hylki á sólarhring.

Börn og unglingar (10 ára og eldri):

Skammturinn ræðst af líkamspýngd:

- *Börn og unglingar sem veiga jafnt og eða minna en 40 kg:* eitt 0,25 mg hylki á sólarhring.
- *Börn og unglingar sem veiga meira en 40 kg:* eitt 0,5 mg hylki á sólarhring.

Börn og unglingar sem byrja með eitt 0,25 mg hylki á sólarhring og ná síðar stöðugri líkamspýngd yfir 40 kg fá leiðbeiningar frá læknum um að skipta yfir í eitt 0,5 mg hylki á sólarhring. Þá er ráðlagt að endurtaka eftirlitstímabilið eins og við fyrsta skammt.

Ekki nota meira en ráðlagðan skammt.

Gilenya er til inntöku.

Taktu Gilenya einu sinni á sólarhring með glasi af vatni. Gilenya hylkin skal alltaf gleypa heil, án þess að opna þau. Gilenya má taka með eða án matar.

Það að taka Gilenya á sama tíma á hverjum degi hjálpar þér að muna eftir því að taka lyfið.

Ef þú hefur spurningar varðandi það hve lengi þú eigir að nota Gilenya, skaltu spyrja lækinn eða lyfjafræðing.

Ef notaður er stærri skammtur af Gilenya en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið of mikið af Gilenya skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að nota Gilenya

Ef þú hefur verið innan við 1 mánuð á meðferð með Gilenya og þú hefur gleymt að taka 1 skammt í heilan sólarhring, skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur næsta skammt. Læknirinn gæti ákveðið að hafa eftirlit með þér þegar þú tekur næsta skammt.

Ef þú hefur verið á meðferð með Gilenya í að minnsta kosti 1 mánuð og hefur gleymt að taka lyfið lengur en í 2 vikur, skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur næsta skammt. Læknirinn gæti ákveðið að hafa eftirlit með þér þegar þú tekur næsta skammt. Hinsvegar ef þú hefur gleymt að taka lyfið í allt að 2 vikur, getur þú tekið næsta skammt samkvæmt áætlun.

Aldrei má taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Gilenya

Ekki hætta að nota Gilenya eða breyta skammtinum nema ráðfæra þig við lækinn fyrst.

Gilenya er til staðar í líkamanum í allt að 2 mánuði eftir að hætt er að nota það. Hvítu blóðkornin (eítílfrumurnar) geta haldið áfram að vera fá á þessu tímabili og aukaverkanir sem tilgreindar eru í þessum fylgiseðli geta enn komið fram. Eftir að meðferð með Gilenya er hætt gætir þú þurft að bíða í 6-8 vikur áður en ný meðferð við MS er hafin.

Ef þú þarft að hefja meðferð með Gilenya aftur, síðar en 2 vikum eftir að þú hættir að nota það, geta áhrifin á hjartsláttinn sem yfirleitt koma fram þegar meðferð er hafin í fyrsta skipti, komið fram aftur og þú þarft að vera undir eftirliti á sjúkrahúsinu eða læknastofunni þegar meðferðin er hafin að nýju. Ekki hefja meðferð með Gilenya aftur eftir að hafa hætt að nota það lengur en í tvær vikur án þess að ráðfæra þig við lækinn.

Læknirinn ákveður hvort og hvernig eftirfylgni er háttað eftir að meðferð með Gilenya er hætt. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú heldur að MS-sjúkdómurinn fari versnandi eftir að þú hættir á meðferð með Gilenya. Þetta getur verið alvarlegt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið eða orðið alvarlegar

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hósti ásamt uppgangi, óþægindum fyrir brjósti og hita (einkenni lungnasjúkdóma)
- Herpesveirusýking (ristill) með einkennum svo sem blöðrum, sviða, kláða eða verk í húðinni, yfirleitt á efri hluta líkamans eða í andlitinu. Önnur einkenni geta verið hiti og slappleiki á fyrstu stigum sýkingar og síðan dofi, kláði eða rauðir flekkir ásamt slæmum verk
- Hægur hjartsláttur, óreglulegur hjartsláttur
- Tegund húðkrabbameins sem kallast grunnfrumukrabbamein sem oft kemur fram sem perlulaga hnúðar, þótt það geti einnig komið fram í öðrum birtingarmyndum
- Þekkt er að þunglyndi og kvíði koma oft fram hjá einstaklingum með MS-sjúkdóm og hefur verið greint frá slíku hjá börnum sem fá meðferð með Gilenya
- Þyngdartap.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Lungnabólga með einkennum svo sem hita, hósta og öndunarerfiðleikum
- Sjónudepilsbjúgur (proti í miðsjónsvæðinu á sjónunni í augnbotninum) með einkennum svo sem skuggum eða blindum bletti í miðju sjónsviðinu, þokusjón, erfiðleikum með að sjá liti eða smáatriði
- Fækkun blóðflagna sem eykur líkur á blæðingum eða mari
- Illkynja sortuæxli (tegund húðkrabbameins sem myndast yfirleitt frá óvenjulegum fæðingarbletti). Hugsanleg einkenni sortuæxlis eru m.a. fæðingarblettir sem geta breyst hvað varðar stærð, lögun, upphækkun eða lit með tímanum eða myndun nýrra fæðingarbletta. Kláði getur verið í fæðingarblettunum, blætt frá þeim eða sár myndast
- Flogaköst, krampar (algengari hjá börnum og unglíngum en hjá fullorðnum)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Sjúkdómur sem kallast afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome). Einkennin geta verið skyndilegur slæmur höfuðverkur, ringlun, krampar og/eða sjóntruflanir
- Eitilfrumukrabbamein (tegund krabbameins sem hefur áhrif á eitlakerfið)
- Flöguþekjukrabbamein: tegund húðkrabbameins sem getur komið fram sem þéttur rauður hnúður, sár með hrúðri eða nýtt sár á öri sem er til staðar

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Breytingar á hjartalínuríti (viðsnúningur T-bylgna)
- Æxli sem tengjast sýkingu með herpesveiru 8 í mönnum (Kaposi-sarkmei)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Ofnæmisviðbrögð, þar með talið útbrot eða ofsakláði, þroti á vörum, tungu eða í andliti, sem líklegra er að komi fram daginn sem meðferðin með Gilenya hefst
- Einkenni lifrarsjúkdóms (m.a. lifrabilun) t.d. gul húð eða augnhvíta (gula), ógleði eða uppköst, verkur hægra megin í kvið, dökkt þvag (brúnleitt), minni svengdartilfinning en venjulega, þreyta og óeðlileg lifrarpróf. Í örfáum tilvikum getur lifrabilun orðið til þess að lifrarígræðsla er nauðsynleg.
- Hætta á mjög sjaldgæfri sýkingu í heila sem kallast ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML). Einkenni PML geta verið svipuð og einkenni versnunar MS-sjúkdóms. Einnig geta komið fram einkenni sem verið getur að þú verðir ekki vör/var við sjálf/-ur, svo sem breytingar á skapi eða hegðun, minnisglöp, erfiðleikar með tal og tjáningu, sem lækurinn gæti þurft að rannsaka frekar til að útiloka PML. Ef þú telur að MS-sjúkdómurinn fari versnandi eða ef þú eða einhverjir nákomnir taka eftir einhverjum nýjum eða óvenjulegum einkennum er því mjög mikilvægt að þú hafir samband við lækinn eins fljótt og hægt er
- Sýkingar af völdum cryptococca (tegund sveppasýkingar), þar með talið heilahimnubólga (mengisbólga) af völdum cryptococca með einkennum eins og höfuðverk sem fylgir hnakkastífleiki, viðkvæmni fyrir ljósi, ógleði og/eða ringlun
- Merkel-frumukrabbamein (tegund húðkrabbameins). Hugsanleg einkenni Merkel-frumukrabbameins geta verið húðlitaðir eða blárauðir hnúðar, án verkja, oft á andlitinu, höfðinu eða hálsinum. Merkel-frumukrabbamein getur einnið komið fram sem þéttir hnúðar eða fyrirferð án verkja. Langtíma útsetning fyrir sól og veikt ónæmiskerfi getur haft áhrif á hättuna á að Merkel-frumukrabbamein myndist
- Þegar meðferð með Gilenya hefur verið hætt geta einkenni MS-sjúkdómsins komið til baka og geta orðið verri en þau voru fyrir meðferðina eða meðan á henni stóð
- Blóðleysi vegna sjálfsnæmis (fækkun rauðra blóðfrumna) þar sem rauðar blóðfrumur eyðileggjast (sjálfsnæmisrauðalosblóðleysi).

Ef þú finnur fyrir einhverju af ofangreindu **skaltu láta lækinn vita án tafar.**

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sýkingar af völdum influensuveiru með einkennum svo sem þreytu, kuldaþrolli, hálssærindum, lið- eða vöðvaverkjum og hita
- Þrýstingstilfinning eða verkur í kinnnum og enni (skútabólga)
- Höfuðverkur
- Niðurgangur
- Bakverkur
- Blóðrannsóknir sýna aukið magn lifrarensíma
- Hósti

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hringormur, sem er sveppasýking í húðinni (litbrigðamygla)
- Sundl
- Verulegur höfuðverkur oft ásamt ógleði, uppköstum og viðkvæmni fyrir ljósi (einkenni mígrenis)
- Fá hvít blóðkorn (eítillfrumur, hvítkorn)
- Slappleiki
- Rauð útbrot með kláða og sviða (exem)
- Kláði
- Aukin blóðfita (þríglýseríðar)
- Hárlos
- Mæði
- Þunglyndi
- Þokusýn (sjá einnig í kaflanum um sjónudepilsbjúg í „Sumar aukaverkanir geta verið eða orðið alvarlegar“)
- Háþrýstingur (Gilenya getur valdið vægri hækkun blóðþrýstings)
- Vöðvaverkir
- Liðverkir

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Fækkun ákveðinna hvítra blóðkorna (daufkyrninga)
- Depurð
- Ógleði

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Krabbamein í eitlum (eítillfrumnaæxli)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Þroti á útlimum

Ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig, **skaltu láta lækinn vita.**

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Gilenya

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota lyfið ef pakkningin er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Gilenya inniheldur

- Virka innihaldsefnið er fingolimod.

Gilenya 0,25 mg hörð hylki

- Hvert hylki inniheldur 0,25 mg af fingolimodi (sem hýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni eru:
Innihald hylkis: mannitól, hydroxýprópýlsellulósi, hydroxýprópýlbetadex, magnesíumsterat.
Hylkisskel: gelatín, títantvíoxíð (E171), gult járnoxíð (E172)
Prentblek: gljálakk (E904), svart járnoxíð (E172), própýlenglýkól (E1520), sterk ammóníaklausn (E527).

Gilenya 0,5 mg hörð hylki

- Hvert hylki inniheldur 0,5 mg af fingolimodi (sem hýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni eru:
Innihald hylkis: mannitól, magnesíumsterat.
Hylkisskel: gelatín, títantvíoxíð (E171), gult járnoxíð (E172).
Prentblek: gljálakk (E904), vatnsfrítt alkóhól, ísóprópýlalkóhól, bútýlalkóhól, própýlenglýkól (E1520), hreinsað vatn, sterk ammóníaklausn (E527), kalíumhýdroxíð, svart járnoxíð (E172), gult járnoxíð (E172), títantvíoxíð (E171), tvímetikón.

Lýsing á útliti Gilenya og pakkningastærðir

Gilenya 0,25 mg hörð hylki eru með beinhvítu ógegnsæju loki og botni með „FTY 0.25mg“ prentuðu með svörtu bleki á lokið og strik prentað með svörtu bleki umhverfis botninn.

Gilenya 0,5 mg hörð hylki eru með hvítum ógegnsæjum botni og skærgulu ógegnsæju loki. „FTY0.5mg“ er prentað á lokið með svörtu bleki og tvö strik prentuð á bolinn með gulu bleki.

Gilenya 0,25 mg hylki eru fáanleg í pakkningum sem innihalda 7 eða 28 hylki. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

Gilenya 0,5 mg hylki eru fáanleg í pakkningum sem innihalda 7, 28 eða 98 hylki eða í fjölpakkningum sem innihalda 84 hylki (3 pakkningar sem hver fyrir sig inniheldur 28 hylki). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1526
Slóvenía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.