

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gilenya 0,25 mg harde kapsler

Gilenya 0,5 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Gilenya 0,25 mg harde kapsler

Hver 0,25 mg harde kapsel inneholder 0,25 mg fingolimod (som hydroklorid).

Gilenya 0,5 mg harde kapsler

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel

Gilenya 0,25 mg harde kapsler

Kapsel på 16 mm med elfenbenfarget, ugjennomsiktig topp og bunn, toppen er merket med "FTY 0,25 mg" i svart radial skrift og bunnen er merket med et svart radiale bånd.

Gilenya 0,5 mg harde kapsler

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Gilenya er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi ved svært aktiv relapserende-remitterende multipel sklerose til de følgende gruppene av voksne pasienter og pediatrike pasienter fra 10 års alder og over:

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Hos voksne er anbefalt dose av fingolimod én 0,5 mg kapsel tatt oralt én gang daglig.

Hos pediatriske pasienter (10 år og over) er den anbefalte dosen avhengig av kroppsvekt:

- Pediatriske pasienter med kroppsvekt \leq 40 kg: én 0,25 mg kapsel tatt oralt én gang daglig.
- Pediatriske pasienter med kroppsvekt $>$ 40 kg: én 0,5 mg kapsel tatt oralt én gang daglig.

Pediatriske pasienter som starter med 0,25 mg kapsler og senere når en stabil kroppsvekt på over 40 kg skal bytte til 0,5 mg kapsler.

Ved bytte fra daglig dosering på 0,25 mg til 0,5 mg, anbefales det å gjenta samme overvåkning av første dose som ved behandlingsoppstart.

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre populasjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av fingolimod hos barn i alderen under 10 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Tilgjengelige data hos barn mellom 10-12 år er svært begrensede (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er til oralt bruk.

Gilenya kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Kapslene skal alltid svelges hele, uten at de åpnes.

4.3 Kontraindikasjoner

- Immunsviktsyndrom.
- Pasienter med økt risiko for opportunistiske infeksjoner, inkludert pasienter med unormalt immunforsvar (inkludert de som får immunsuppressiv behandling eller de med nedsatt immunforsvar på grunn av tidligere behandling).
- Alvorlige aktive infeksjoner, aktive kroniske infeksjoner (hepatitt, tuberkulose).
- Aktive maligniteter.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).
- Pasienter som i de foregående 6 månedene har hatt hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris, hjerneslag/transitorisk iskemisk anfall (TIA), dekompensert hjertesvikt (krever inneliggende pasientbehandling) eller New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV hjertesvikt (se pkt. 4.4).
- Pasienter med alvorlige hjerterytmier som krever antiarytmisk behandling med klasse Ia eller klasse III antiarytmiske legemidler (se pkt. 4.4).
- Pasienter med andregrads Mobitz type II atrioventrikulær (AV)-blokk eller tredjegrads AV-blokk eller syk sinus syndrom, hvis de ikke har pacemaker (se pkt. 4.4).
- Pasienter med QTc-intervall ≥ 500 msek (se pkt. 4.4).
- Under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bradarytmi

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

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

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

Når pasienter bytter fra en daglig dosering på 0,25 mg til 0,5 mg, anbefales de samme forholdsreglene som ved første dose.

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

Dersom hjertefrekvensen ved 6 timer er den laveste siden første dose ble gitt (tyder på at den maksimale farmakodynamiske effekten på hjertet kanskje ennå ikke har inntrefft), bør overvåkning forlenges med minst 2 timer og inntil hjertefrekvensen øker igjen. I tillegg, dersom hjertefrekvensen etter 6 timer er < 45 slag per minutt hos voksne, < 55 slag per minutt hos pediatriske pasienter fra 12 år og over, eller < 60 slag per minutt hos pediatriske pasienter fra 10 år til under 12 år, eller EKG viser nyoppstått andregrads eller høyere grads AV-blokk eller et QTc-intervall ≥ 500 msek., bør forlenget overvåkning (minst overvåkning over natten) gjennomføres, og inntil symptomene opphører. Forekomst av tredjegrads AV-blokk på ethvert tidspunkt, bør også medføre forlenget overvåkning (minst overvåkning over natten).

Effektene på hjertefrekvens og atrioventrikulær overledning kan komme tilbake ved gjenopptak av behandling med fingolimod, avhengig av varigheten av avbruddet og hvor lenge det er siden oppstart av behandling med fingolimod. Samme overvåkning av første dose som ved oppstart av behandling anbefales når behandlingen avbrytes (se pkt. 4.2).

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

På grunn av risiko for alvorlige rytmeforstyrrelser eller signifikant bradykardi, bør Gilenya ikke brukes hos pasienter med sinoatrielt blokk, tidligere symptomatisk bradykardi, gjentakende synkoper eller hjertestans, eller hos pasienter med signifikant QT-forlengelse (QTc > 470 msek. [voksne kvinner], QTc > 460 msek. [pediatriske jenter] eller > 450 msek. [pediatriske og voksne menn]), ukontrollert hypertensjon eller alvorlig søvnapné (se også pkt. 4.3). Hos disse pasientene bør behandling med Gilenya bare vurderes dersom den forventede nytteverdien er større enn den potensielle risikoen, og råd søkes fra en kardiolog før oppstart av behandlingen for å avgjøre hva slags overvåkning som er best egnet. Overvåkning minst over natten anbefales ved behandlingsstart (se også pkt. 4.5).

Fingolimod har ikke blitt undersøkt hos pasienter med arytmier som krever behandling med klasse Ia (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol) antiarytmiske legemidler. Klasse Ia og klasse III antiarytmiske legemidler har vært forbundet med tilfeller av torsades de pointes hos pasienter med bradykardi (se pkt. 4.3).

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

QT-intervall

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

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

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

Immunsuppressive effekter

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

Infeksjoner

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

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

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

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

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

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

Herpesvirusinfeksjon

Det har forekommet alvorlige, livstruende og noen ganger fatale tilfeller av encefalitt, meningitt eller meningoencefalitt forårsaket av herpes simplex- og varicella zoster-virus med Gilenya når som helst under behandlingen. Dersom herpesencefalitt, -meningitt eller -meningoencefalitt forekommer, bør Gilenya seponeres og egnet behandling for den respektive infeksjonen administreres.

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

Kryptokokkmeningitt

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati

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

Humant papillomavirus (HPV)-infeksjon

Humant papillomavirus (HPV)-infeksjon, inkludert papilloma, dysplasi, vorter og HPV-relatert kreft, er rapportert ved behandling med fingolimod etter markedsføring (se pkt. 4.8). Som følge av de immunsuppressive egenskapene til fingolimod, bør vaksinasjon mot HPV vurderes før behandlingsstart med fingolimod, tatt i betraktning vaksinasjonsanbefalinger. Kreftscreening, inkludert Pap-test, anbefales i henhold til standardprosedyre.

Makulaødem

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

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

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

Leverskade

Økte leverenzymmer, spesielt alaninaminotransaminase (ALAT) men også gamma-glutamyltransferase (GGT) og aspartattransaminase (ASAT) er rapportert hos pasienter med multippel sklerose behandlet med fingolimod. Noen tilfeller av akutt leversvikt som krevde levertransplantasjon, og klinisk signifikant leverskade har også blitt rapportert. Tegn på leverskade, inkludert markant økte leverenzymmer i serum og økt totalbilirubin, har forekommet så tidlig som ti dager etter første dose og har også blitt rapportert etter langvarig bruk. I kliniske studier forekom en 3 ganger eller større økning i øvre normalgrense (ULN) av ALAT hos 8,0 % av de voksne pasientene behandlet med fingolimod 0,5 mg sammenlignet med 1,9 % hos placebopasientene. 5 ganger økning i ULN oppstod hos 1,8 % av pasientene på fingolimod og 0,9 % av pasientene på placebo. Fingolimod ble i kliniske studier seponert dersom økningen oversteg 5 ganger ULN. Tilbakefall av økninger i levertransaminaser skjedde ved gjenoppstart hos noen pasienter. Dette underbygger en forbindelse til fingolimod. I kliniske studier oppstod transaminaseøkningene når som helst i løpet av behandlingen, selv om hovedandelen oppstod i løpet av de første 12 månedene. Serum transaminasenivåer gikk tilbake til normalt innen ca. 2 måneder etter seponering av fingolimod.

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

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

Nylige (dvs. innen siste 6 måneder) transaminase- og bilirubinnivåer bør være tilgjengelige før oppstart av behandling. I fravær av kliniske symptomer bør levertransaminaser og serumbilirubin monitoreres ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandling og periodevis deretter inntil 2 måneder etter seponering av Gilenya. I fravær av kliniske symptomer, dersom levertransaminaser er over 3, men under 5 ganger ULN uten økning i serumbilirubin, bør hyppigere overvåkning igangsettes, inkludert måling av serumbilirubin og alkalisk fosfatase (ALP) for å bestemme om ytterligere økninger forekommer og for å bestemme om en alternativ etiologi for leverdysfunksjon er til stede. Dersom levertransaminaser er minst 5 ganger ULN, eller minst 3 ganger ULN ledsaget av enhver økning av serumbilirubin, bør Gilenya seponeres. Levermonitorering bør fortsettes. Dersom serumnivåene går tilbake til normalt (inkludert dersom en alternativ årsak til leverdysfunksjonen oppdages), kan Gilenya startes opp igjen basert på en grundig nytte-risiko-vurdering av pasienten.

Hos pasienter som utvikler symptomer på leverdysfunksjon, som uforklarlig kvalme, oppkast, magesmerter, fatigue, anoreksi, eller gulsott og/eller mørk urin, bør leverenzymmer og bilirubin sjekkes raskt og behandlingen seponeres dersom signifikant leverskade bekreftes. Behandlingen bør ikke fortsettes med mindre en plausibel alternativ etiologi for tegn og symptomer på leverskade kan fastslås.

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

Blodtrykkseffekter

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

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

Respirasjonseffekter

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

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom

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

Tidligere behandling med immunsuppressiver eller immunmodulatorer

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

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

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

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

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

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

Samtidig administrering av potente CYP450-induktorer

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

Maligniteter

Kutane maligniteter

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

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

Lymfom

Tilfeller av lymfom har forekommet i kliniske studier og etter markedsføring (se pkt. 4.8). De rapporterte tilfellene var heterogene av natur, med hovedsakelig non-Hodgkins lymfom, inkludert B- og T-cellelymfom. Tilfeller av kutant T-cellelymfom (mycosis fungoides) har blitt observert. Et fatalt tilfelle av Epstein-Barr-virus (EBV)-positiv B-cellelymfom har også blitt observert. Dersom lymfom mistenkes, skal behandlingen seponeres.

Fertile kvinner

På grunn av risikoen for fosteret er bruk av fingolimod kontraindisert under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon. Før oppstart av behandling må fertile kvinner informeres om risikoen for fosteret, en negativ graviditetstest skal foreligge og sikker prevensjon skal brukes under behandling og i 2 måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.3 og 4.6 og informasjonen i informasjonspakken til leger).

Tumefaktive lesjoner

Sjeldne tilfeller av tumefaktive lesjoner forbundet med MS-anfall har blitt rapportert etter markedsføring. Ved alvorlige anfall bør MR utføres for å utelukke tumefaktive lesjoner. Seponering av behandlingen bør i hvert enkelt tilfelle vurderes av legen, basert på individuell nytte og risiko.

Tilbakefall av sykdomsaktivitet etter avsluttet behandling med fingolimod

Etter markedsføring er alvorlig sykdomsforverring observert en sjelden gang hos enkelte pasienter som har stoppet med fingolimod. Dette har generelt blitt observert innen 12 uker etter avsluttet behandling med fingolimod, men har også blitt rapportert i opptil 24 uker etter avsluttet behandling med fingolimod. Forsiktighet skal derfor utvises når behandling med fingolimod avsluttes. Dersom seponering av fingolimod er nødvendig, bør muligheten for tilbakefall av eksepsjonelt høy sykdomsaktivitet vurderes og pasienter bør monitoreres for relevante tegn og symptomer og passende behandling skal initieres etter behov (se "Avslutning av behandling" nedenfor).

Avslutning av behandling

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

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

Interferens med serologisk testing

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

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen hos pediatrike pasienter ligner den hos voksne, og advarsler og forsiktighetsregler for voksne gjelder derfor også for pediatrike pasienter.

Følgende bør spesielt bemerkes ved forskrivning av Gilenya til pediatrike pasienter:

- Forsiktighetsregler bør følges ved den første doseringen (se "Bradyarytmi" over). De samme forsiktighetsreglene som for den første doseringen anbefales når pasienter bytter fra en daglig dosering på 0,25 mg til 0,5 mg.
- I den kontrollerte pediatrike studien D2311 ble tilfeller av anfall, angst, nedstemthet og depresjon rapportert med en høyere forekomst hos pasienter behandlet med fingolimod, sammenlignet med pasienter behandlet med interferon beta-1a. Forsiktighet skal utvises hos denne subgruppen av populasjonen (se "Pediatrik populasjon" i pkt. 4.8).
- Milde, isolerte økninger i bilirubin er sett hos pediatrike pasienter som får Gilenya.
- Før behandlingsstart med Gilenya, anbefales det at pediatrike pasienter fullfører all immunisering i samsvar med nåværende anbefalte retningslinjer for immunisering (se "Infeksjoner" over).
- Det er svært begrenset tilgjengelige data hos barn mellom 10-12 år, under 40 kg eller ved Tanner stadiet < 2 (se pkt. 4.8 og 5.1). Forsiktighet skal utvises hos disse subgruppene som følge av svært begrenset tilgjengelig kunnskap fra den kliniske studien.
- Langtidssikkerhetsdata hos den pediatrike populasjonen er ikke tilgjengelig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antineoplastisk, immunmodulerende eller immunsuppressiv behandling

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

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

Vaksinering

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

Bradykardi-induserende legemidler

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

Farmakokinetisk innvirkning på fingolimod av andre legemidler

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

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

Farmakokinetisk innvirkning på andre legemidler av fingolimod

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos kvinner

Fingolimod er kontraindisert hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.3). Før oppstart av behandling hos fertile kvinner, må negativ graviditetstest foreligge, og det bør gis veiledning vedrørende den alvorlige risikoen for fosteret. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling og i 2 måneder etter avsluttet behandling med Gilenya, da det tar ca. 2 måneder å eliminere fingolimod fra kroppen etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4)

Spesifikke tiltak er også inkludert i informasjonspakken til leger. Disse tiltakene må implementeres før forskrivning av fingolimod til kvinnelige pasienter og under behandling.

Tilbakefall av sykdomsaktivitet bør vurderes når behandling med fingolimod avsluttes for å planlegge graviditet (se pkt. 4.4).

Graviditet

Basert på erfaring hos mennesker, antyder data etter markedsføring at bruk av fingolimod under graviditet er forbundet med en 2 ganger økt risiko for alvorlige medfødte misdannelser, sammenlignet med den observerte forekomsten i den generelle populasjonen (2-3 %; EUROCAT).

Følgende alvorlige misdannelser er hyppigst rapportert:

- Medfødte hjertelidelser, slik som atrie- og ventrikkelseptumdefekter, Fallots tettrade
- Nyremisdannelser
- Muskel- og skjelettmisdannelser

Det foreligger ingen data på effektene av fingolimod på veer og forløsning.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet inkludert tap av foster og organdefekter, særlig vedvarende truncus arteriosus og ventrikkelseptumdefekt (se pkt. 5.3). Videre er reseptoren som påvirkes av fingolimod (sfingosin 1-fosfat-reseptor) kjent for å være involvert i dannelsen av blodårer under embryogenese.

Bruk av fingolimod under graviditet er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Behandling med fingolimod bør avsluttes 2 måneder før planlegging av graviditet (se pkt. 4.4). Dersom en kvinne blir gravid under behandling, skal behandling med fingolimod seponeres. Det bør gis medisinsk rådgivning angående risikoen for skadelige effekter på fosteret forbundet med behandling og ultralydsundersøkelser bør utføres.

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (forekomst $\geq 10\%$) med dosen på 0,5 mg var hodepine (24,5 %), forhøyede leverenzymmer (15,2 %), diaré (12,6 %), hoste (12,3 %), influensa (11,4 %), sinusitt (10,9 %) og ryggsmertor (10,0 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i kliniske studier og basert på erfaring etter markedsføring gjennom spontanrapporter eller kaserapporter er vist under. Frekvensen er definert etter følgende inndelinger: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige:	Influensa Sinusitt
Vanlige:	Herpesvirusinfeksjoner Bronkitt Tinea versicolor
Mindre vanlige:	Pneumoni
Ikke kjent:	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)** Kryptokokkinfeksjoner**
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Vanlige:	Basalcellekarsinom
Mindre vanlige:	Malignt melanom****
Sjeldne:	Lymfom*** Plateepitelkarsinom****
Svært sjeldne:	Kaposi sarkom****
Ikke kjent:	Merkelcellekarsinom***
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige:	Lymfopeni Leukopeni
Mindre vanlige:	Trombocytopeni
Ikke kjent:	Autoimmun hemolytisk anemi*** Perifert ødem***
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent:	Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert utslett, urtikaria og angioødem ved behandlingsstart***
Psykiatriske lidelser	
Vanlige:	Depresjon
Mindre vanlige:	Nedstemthet
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine
Vanlige:	Svimmelhet Migrene
Mindre vanlige:	Anfall
Sjeldne:	Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)*
Ikke kjent:	Alvorlig sykdomsforverring etter seponering av fingolimod***
Øyesykdommer	
Vanlige:	Tåkesyn
Mindre vanlige:	Makulaødem

Hjertesykdommer	
Vanlige:	Bradykardi Atrioventrikulært blokk
Svært sjeldne:	T-bølgeinversjon***
Karsykdommer	
Vanlige:	Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige:	Hoste
Vanlige:	Dyspne
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Diaré
Mindre vanlige:	Kvalme***
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Akutt leversvikt***
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Eksem Hårtap Kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige:	Ryggsmarter
Vanlige:	Myalgi Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige:	Asteni
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Forhøyede leverenzymmer (økt alanintransaminase, gamma-glutamyltransferase, aspartattransaminase)
Vanlige:	Vekttap*** Økte triglyserider i blodet
Mindre vanlige:	Redusert antall nøytrofile
* Frekvenskategorien er basert på en estimert eksponering på om lag 10 000 pasienter til fingolimod i alle kliniske studier.	
** PML og kryptokokkinfeksjoner (inkludert tilfeller av kryptokokkmeningitt) har vært rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).	
*** Bivirkninger fra spontanrapporter og litteratur	
**** Frekvenskategorien og risikovurderingen ble basert på en estimert eksponering av mer enn 24000 pasienter med fingolimod 0,5 mg i alle kliniske studier.	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

I kliniske studier på multippel sklerose var total hyppighet av infeksjoner (65,1 %) ved 0,5 mg dosen lik placebo. Nedre luftveisinfeksjoner, primært bronkitt og i mindre grad herpes infeksjon og pneumoni var imidlertid vanligere hos pasienter behandlet med fingolimod. Noen tilfeller av disseminert herpesinfeksjon, inkludert fatale tilfeller, har vært rapportert selv ved dosen på 0,5 mg.

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

Humant papillomavirus (HPV)-infeksjon, inkludert papilloma, dysplasi, vorter og HPV-relatert kreft, er rapportert ved behandling med fingolimod etter markedsføring (se pkt. 4.4). Som følge av de immunsuppressive egenskapene til fingolimod, bør vaksinasjon mot HPV vurderes før behandlingsstart med fingolimod, tatt i betraktning vaksinasjonsanbefalinger. Kreftscreening, inkludert Pap-test, anbefales i henhold til standardprosedyre.

Makulaødem

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

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

Bradarytmi

Oppstart av behandling resulterer i en forbigående redusert hjerterefrekvens, og kan også være forbundet med forsinket atrioventrikulær overledning. I multipel sklerose-studier ble maksimal reduksjon av hjerterefrekvensen observert innen 6 timer etter oppstart av behandling, med en reduksjon i gjennomsnittlig hjerterefrekvens på 12-13 slag per minutt for 0,5 mg fingolimod. Hjerterefrekvens under 40 slag per minutt hos voksne, og under 50 slag per minutt hos pediatriske pasienter, ble sjeldent observert hos pasienter som fikk 0,5 mg fingolimod. Den gjennomsnittlige hjerterefrekvensen gikk tilbake mot baseline i løpet av 1 måneds kronisk behandling. Bradykardi var generelt asymptomatisk, men noen pasienter opplevde milde til moderate symptomer, inkludert hypotensjon, svimmelhet, tretthet (fatigue) og/eller palpitasjoner, som forsvant i løpet av de første 24 timene etter oppstart av behandling (se også pkt. 4.4 og 5.1).

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

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

Blodtrykk

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

Leverfunksjon

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

Nevrologiske sykdommer

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

Tilfeller av anfall, inkludert status epilepticus, er rapportert ved bruk av fingolimod i kliniske studier og etter markedsføring.

Vaskulære hendelser

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

Respirasjonssystemet

Mindre doseavhengige reduksjoner i verdier for forsert ekspiratorisk volum (FEV₁) og diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DLCO) ble observert ved behandling med Gilenya. Dette startet etter 1 måned og forble stabilt etter det. Etter 24 måneder var reduksjonen fra baseline-verdier i prosent av predikert FEV₁ 2,7 % for 0,5 mg fingolimod og 1,2 % for placebo. Denne forskjellen ble borte etter at behandlingen ble avsluttet. For DLCO var reduksjonen etter 24 måneder 3,3 % for 0,5 mg fingolimod og 2,7 % for placebo (se også pkt. 4.4 Respirasjonseffekter).

Lymfomer

Det har vært tilfeller av lymfom av ulike typer i både kliniske studier og ved bruk etter markedsføring, inkludert et fatalt tilfelle av Epstein-Barr virus (EBV) positivt B-celle-lymfom. Forekomsten av non-Hodgkins lymfom (B-celle og T-celle) tilfeller var høyere i kliniske studier enn forventet i den generelle populasjonen. Enkelte tilfeller av T-cellelymfom ble også rapportert etter markedsføring, inkludert tilfeller av kutant T-cellelymfom (mycosis fungoides) (se også pkt. 4.4 Maligniteter).

Hemofagocytisk syndrom

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

Pediatrik populasjon

I den kontrollerte pediatrike studien D2311 (se pkt. 5.1) var sikkerhetsprofilen hos pediatrike pasienter (fra 10 år til under 18 år), som fikk fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg daglig, generelt tilsvarende sikkerhetsprofilen sett hos voksne. Nevrologiske og psykiatriske lidelser ble imidlertid oftere observert i studien. Forsiktighet skal utvises hos denne subgruppen som følge av svært begrenset tilgjengelig kunnskap fra den kliniske studien.

I den pediatrike studien ble tilfeller av anfall rapportert hos 5,6 % av pasienter behandlet med fingolimod og hos 0,9 % av pasienter behandlet med interferon beta-1a.

Depresjon og angst er kjent for å forekomme hyppigere i populasjonen med multipel sklerose. Depresjon og angst er også rapportert hos pediatrike pasienter behandlet med fingolimod.

Milde, isolerte økninger i bilirubin er sett hos pediatrike pasienter som får fingolimod.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

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

I tillegg, dersom hjertefrekvensen etter 6 timer er < 45 slag per minutt hos voksne, < 55 slag per minutt hos pediatrike pasienter fra 12 år og over, eller < 60 slag per minutt hos pediatrike pasienter fra 10 år og under 12 år, eller dersom EKG ved 6 timer etter første dose viser andregrads eller høyere grads AV-blokk, eller dersom det viser et QTc-intervall ≥ 500 msek, bør overvåkning forlenges minst over natten og inntil symptomene har opphørt. Forekomst av tredjegrads AV-blokk på et hvert tidspunkt bør også medføre forlenget overvåkning inkludert overvåkning over natten.

Hverken dialyse eller plasmautskiftning fjerner fingolimod fra kroppen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA27

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

S1P4 kunne delvis bidra til effekt, men var ikke hovedreseptoren ansvarlig for lymfoid deplasjon. Virkningsmekanismen til bradykardi og vasokonstriksjon ble også undersøkt *in vitro* hos marsvin og i isolerte kaninaorta og -koronararterier. Det ble konkludert at bradykardi primært kan medieres ved aktivering av Kir ionekanal eller G-protein aktivert Kir ionekanal (IKACH/GIRK), og at vasokonstriksjon tilsynelatende medieres av en Rho kinase og kalsiumavhengig mekanisme.

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

Tabell 1 Studie D2301 (FREEDOMS): hovedresultater

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliniske endepunkter		
Årlig anfallsrate (primært endepunkt)	0,18**	0,40
Prosentandel pasienter som var anfallsfrie ved 24 måneder	70 %**	46 %
Andel med sykdomsprogresjon bekreftet ved 3 måneder†	17 %	24 %
Hazard ratio (95 % KI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
MR-endepunkter		
Median (gjennomsnittlig) antall nye eller forstørrede T2-lesjoner over 24 måneder	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Median (gjennomsnittlig) antall Gd-forsterkede lesjoner ved 24 måneder	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Median (gjennomsnittlig) % endring i hjernevolum over 24 måneder	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Sykdomsprogresjon definert som 1-punkts økning i EDSS bekreftet 3 måneder senere		
** p< 0,001, *p< 0,05 sammenlignet med placebo		
Alle analyser av kliniske endepunkter var "intent-to-treat". MR analyser brukte evaluerbare datasett.		

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

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

Tabell 2 Studie D2309 (FREEDOMS 2): hovedresultater

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

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

Tabell 3 Studie D2302 (TRANSFORMS): hovedresultater

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta- 1a, 30 mikrog
Kliniske endepunkter		
Årlig anfallsrate (primært endepunkt)	0,16**	0,33
Prosentandel pasienter som var anfallsfrie ved 12 måneder	83 %**	71 %
Andel med sykdomsprogresjon bekreftet ved 3 måneder†	6 %	8 %
Hazard ratio (95 % KI)	0,71 (0,42, 1,21)	
MR endepunkter		
Median (gjennomsnitt) antall av nye eller forstørrede T2-lesjoner over 12 måneder	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Median (gjennomsnitt) antall Gd-forsterkede lesjoner over 12 måneder	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Median (gjennomsnitt) %-vis endring i hjernevolum over 12 måneder	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Sykdomsprogresjon definert som 1-punkts økning i EDSS bekreftet 3 måneder senere		
* p< 0,01, **p< 0,001 sammenlignet med interferon beta-1a		
Alle analyser av kliniske endepunkter var ”intent-to-treat”. MR analyser brukte evaluerbare datasett.		

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

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

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

Pediatriisk populasjon

Effekt og sikkerhet av doser med fingolimod på 0,25 mg eller 0,5 mg én gang daglig (dosering basert på kroppsvekt og eksponeringsmålinger) er fastslått hos pediatriiske pasienter fra 10 år til < 18 år med relapserende-remitterende multippel sklerose.

Studie D2311 (PARADIGMS) var en dobbelblindet, dobbel-"dummy", aktivkontrollert studie med fleksibel varighet opptil 24 måneder, og inkluderte 215 pasienter i 10 til < 18 års alder (n=107 på fingolimod, 108 på interferon beta-1a 30 mikrog ved intramuskulær injeksjon én gang ukentlig).

Medianverdier for karakteristika ved baseline var: alder 16 år, median sykdomsvarighet 1,5 år og EDSS 2,0. Hovedandelen av pasientene var Tanner stadie 2 eller høyere (94,4 %) og var > 40 kg (95,3 %). Samlet fullførte 180 (84 %) pasienter hovedfasen med studielegemiddel (n=99 [92,5 %] på fingolimod, 81 [75 %] på interferon beta-1a). Resultatene er vist i tabell 4.

Tabell 4 Studie D2311 (PARADIGMS): hovedresultater

	Fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 mikrog
Kliniske endepunkter	N=107	N=107 [#]
Årlig anfallsrate (primært endepunkt)	0,122**	0,675
Prosentandel pasienter som var anfallsfrie ved 24 måneder	85,7**	38,8
MR endepunkter		
Årlig rate for antallet nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner	n=106	n=102
Justert gjennomsnitt	4,393**	9,269
Antall Gd-forsterkede T1-lesjoner per scanning frem til måned 24	n=106	n=101
Justert gjennomsnitt	0,436**	1,282
Årlig rate av hjerneatrofi fra baseline og frem til måned 24	n=96	n=89
Minste kvadratiske gjennomsnitt	-0,48*	-0,80
#	Én pasient randomisert til å få interferon beta-1a ved intramuskulær injeksjon var ikke i stand til å svelge dobbel-"dummy" legemidlet, og avbrøt studiedeltagelsen. Pasienten ble ekskludert fra den fulle analysen og sikkerhetssettet.	
*	p < 0,05, ** p < 0,001, sammenlignet med interferon beta-1a.	
	Alle analyser av kliniske endepunkter var basert på det fulle analysesettet.	

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Den farmakologisk aktive metabolitten ansvarlig for effekt er fingolimodfosfat.

Absorpsjon

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

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

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

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

Eliminasjon

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

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

Linearitet

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

Karakteristika i spesielle pasientgrupper

Kjønn, etnisitet og nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

Eldre

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

Pediatrik populasjon

Hos pediatrike pasienter (fra 10 års alder og over) øker fingolimodfosfat-konsentrasjoner på en tilsynelatende doseproporsjonal måte mellom 0,25 mg og 0,5 mg.

Fingolimodfosfat-konsentrasjon ved steady state er omtrent 25 % lavere hos pediatrike pasienter (fra 10 års alder og over) ved daglig administrering med 0,25 mg eller 0,5 mg fingolimod, sammenlignet med konsentrasjonen hos voksne behandlet med fingolimod 0,5 mg én gang daglig.

Det er ingen tilgjengelig data for pediatrike pasienter under 10 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Fingolimod var verken mutagent eller klastogent i dyrestudier.

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

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

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

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

Studier hos juvenile dyr

Resultater fra to toksisitetsstudier hos juvenile rotter viste liten effekt på nevroatferdsrespons, forsinket kjønnsmodning og nedsatt immunrespons ved gjentatt stimulering med keyhole limpet haemocyanin (KLH), som ikke ble ansett som skadelig. Samlet var de behandlingsrelaterte effektene av fingolimod hos juvenile dyr sammenlignbare med de observert hos voksne rotter ved tilsvarende dosenivåer. Unntaket var endringer i beinmineraltetthet og svekkelser i nevroatferd (reduisert akustisk støkkerefleks) observert ved doser på 1,5 mg/kg og høyere hos juvenile dyr, og fravær av hypertrofi av glatt muskulatur i lungene hos juvenile rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Gilenya 0,25 mg harde kapsler

Kapselfyll

Mannitol
Hydroksypropylcellulose
Hydroksypropylbetadeks
Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)

Trykkfarge

Skjellakk (E904)
Jernoksid, svart (E172)
Propylenglykol (E1520)
Ammoniakkoppløsning, konsentrert (E527)

Gilenya 0,5 mg harde kapsler

Kapselfyll

Mannitol

Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Jernoksid, gult (E172)

Trykkfarge

Skjellakk (E904)

Etanol, vannfri

Isopropylalkohol

Butylalkohol

Propylenglykol (E1520)

Vann, renset

Ammoniakkoppløsning, konsentrert (E527)

Kaliumhydroksid

Jernoksid, svart (E172)

Jernoksid, gult (E172)

Titandioksid (E171)

Dimetikon

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Gilenya 0,25 mg harde kapsler

2 år

Gilenya 0,5 mg harde kapsler

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gilenya 0,25 mg harde kapsler

Blisterpakninger av PVC/PVDC/aluminium inneholdende 7 eller 28 harde kapsler.

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

Gilenya 0,5 mg harde kapsler

Blisterpakninger av PVC/PVDC/aluminium inneholdende 7, 28 eller 98 harde kapsler.
Blisterpakninger av PVC/PVDC/aluminium inneholdende 7 eller 28 harde kapsler i etui eller multipakninger inneholdende 84 (3 pakninger med 28) harde kapsler i etui.
Perforerte endose blisterpakninger av PVC/PVDC/aluminium inneholdende 7 x 1 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Gilenya 0,25 mg harde kapsler

EU/1/11/677/007-009

Gilenya 0,5 mg harde kapsler

EU/1/11/677/001-006

EU/1/11/677/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. mars 2011

Dato for siste fornyelse: 16. november 2020

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Slovenia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av GILENYA i hvert medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet om innholdet og formatet på opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og andre aspekter av programmet, med nasjonale legemiddelmyndigheter.

I hvert medlemsland (MS) hvor GILENYA er markedsført, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sikre at alle leger som skal forskrive GILENYA har mottatt en oppdatert informasjonspakke for leger som inkluderer:

1. Preparatomtalen (SmPC)
2. Legens sjekkliste for voksne og pediatrike pasienter som vurderes før forskrivning av GILENYA, inkludert informasjon om registeret Fingolimod Pregnancy Exposure
3. Pasient-/foreldre-/omsorgspersonsveiledere, skal gis til alle pasienter, deres foreldre (eller juridiske representanter) og omsorgspersoner
4. Graviditetsspesifikk pasientkort, skal gis til alle pasienter, deres foreldre (eller juridiske representanter) og omsorgspersoner.

Legens sjekkliste

Legens sjekkliste skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- **Overvåkningskrav ved behandlingsstart:**

Før første dose

- utføre baseline EKG før første dose med GILENYA;
- utføre blodtrykksmåling før første dose med GILENYA;
- utføre leverfunksjonstest, inkludert transaminaser og bilirubin, (innen 6 måneder) før behandlingsstart;
- sørge for at oftalmologisk sjekk utføres før behandlingsstart med GILENYA hos pasienter med diabetes mellitus eller tidligere uveitt;
- en negativ graviditetstest skal foreligge før behandlingsstart.

Inntil 6 timer etter første dose

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

> 6 til 8 timer etter første dose

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

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

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

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

- Anbefalinger for overvåkning over natten etter den første dosen (eller hvis overvåkning av første dose er anbefalt ved gjenoppstart av behandling):
 - Forleng hjertefrekvensovervåkingen til minst over natten på en helseinstitusjon og til symptomene har opphørt hos pasienter som krever farmakologisk intervensjon i løpet av behandlingsoppstart/-gjenoppstart. Gjenta overvåking som ved første dose etter den andre dosen med GILENYA;
 - Utvid hjertefrekvensovervåkingen til minst over natten på en helseinstitusjon og til symptomene har opphørt hos pasienter:
 - med tredjegrads AV-blokk som forekommer på ethvert tidspunkt;
 - hvor følgende forekommer ved 6 timerstidspunktet:
 - a. hjertefrekvens < 45 slag per minutt, < 55 slag per minutt hos pediatriske pasienter fra 12 års alder og over eller < 60 slag per minutt hos pediatriske pasienter fra 10 år til under 12 år;
 - b. nyoppstått andregrads eller høyere grad av AV-blokk;
 - c. QTc-intervall ≥ 500 msek.

- GILENYA er kontraindisert til pasienter med:
 - kjent immunsviktsyndrom;
 - økt risiko for opportunistiske infeksjoner, inkludert immunkomprimerte pasienter (inkludert de som får immunsuppressiv behandling på nåværende tidspunkt eller de som er blitt immunkomprimerte etter foregående behandling);
 - alvorlige infeksjoner, aktiv kroniske infeksjoner (hepatitt, tuberkulose);
 - kjent aktiv malignitet;
 - alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C);
 - i de foregående 6 månedene har hatt hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris, hjerneslag/transitorisk iskemisk anfall (TIA), dekompensert hjertesvikt (krever inneliggende pasientbehandling) eller New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV hjertesvikt;
 - alvorlige hjertearytmier som krever antiarytmisk behandling med klasse Ia eller klasse III antiarytmiske legemidler;
 - andregrads Mobitz type II atrioventrikulær (AV)-blokk eller tredjegrads AV-blokk eller syk sinus syndrom, hvis de ikke har pacemaker;
 - en QTc-intervall ≥ 500 msek;
 - gravide kvinner og fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon;
 - overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.

- GILENYA ikke anbefales hos pasienter med:
 - sinoatrielt hjerteblokk;
 - QTc-forlengelse > 470 msek. (voksne kvinner), QTc > 460 msek (pediatriske jenter) eller > 450 msek. (voksne og pediatriske menn);
 - tidligere hjertestans;
 - alvorlig søvnapne;
 - tidligere symptomatisk bradykardi;
 - tidligere gjentakende synkoper;
 - ukontrollert hypertensjon.

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

- GILENYA er ikke anbefalt hos pasienter som samtidig tar legemidler som reduserer hjertefrekvensen. Dersom behandling med GILENYA vurderes hos disse pasientene må den forventede nytteverdien overstige den potensielle risikoen og det må søkes råd fra en kardiolog for å bytte til behandling som ikke senker hjertefrekvensen, eller dersom det ikke er mulig, å avgjøre egnet overvåkning. Forlenget overvåkning minst over natten er anbefalt.
- GILENYA reduserer perifert antall lymfocytter i blod. Perifere antall lymfocytter (fullstendig blodcelletelling) skal sjekkes hos alle pasienter før oppstart av behandling (innen 6 måneder eller etter seponering av tidligere behandling) og monitoreres under behandling med GILENYA. Behandlingen skal avbrytes dersom antall lymfocytter bekreftes som $< 0,2 \times 10^9/l$. Bruk godkjent dosering på 0,5 mg én gang daglig (eller 0,25 mg én gang daglig hos pediatriske pasienter fra 10 års alder og over, med en kroppsvekt på ≤ 40 kg) når Gilenya skal administreres. Andre doseringsregimer er ikke blitt godkjent.
- GILENYA har en immunosuppressiv effekt som predisponerer pasienter for en infeksjonsrisiko, inkludert opportunistiske infeksjoner som kan være dødelige og øker risikoen for utvikling av lymfomer (inkludert mycosis fungoides) og andre maligniteter, spesielt i huden. Spesiell oppmerksomhet bør rettes mot maligniteter i huden og mycosis fungoides ved overvåkning. Leger skal overvåke pasienter nøye, spesielt de med samtidige tilstander eller kjente faktorer, som for eksempel tidligere immunosuppressiv behandling. Hvis det er en mistenkt risiko, bør legen vurdere i hvert enkelt tilfelle om behandlingen bør avbrytes.
 - Oppstart av behandling bør utsettes hos pasienter med alvorlig aktiv infeksjon til infeksjonen er over. Ved alvorlige infeksjoner bør avbrudd i behandling vurderes. Antineoplastiske, immunmodulerende eller immunosuppressive behandlinger bør ikke gis samtidig grunnet risiko for additive, systemiske immuneffekter. Av samme årsak bør en avgjørelse om samtidig behandling med kortikosteroider over lengre tid tas etter nøye vurdering.
 - Oppfølging anbefales for basalcellekarsinom og andre kutane neoplasier, inkludert malignt melanom, plateepitelkarsinom, Kaposis sarkom og merkelcellekarsinom, med hudundersøkelse før behandlingsstart og deretter hver 6. til 12. måned med hensyn til klinisk skjønn. Pasienter bør henvises til dermatolog dersom mistenkelige lesjoner oppdages. Advar pasienter mot eksponering for sollys uten beskyttelse. Disse pasientene bør ikke få samtidig lysbehandling med UV-B-stråling eller PUVA-fotokjemiterapi.
- Spesifikke anbefalinger om vaksineringsregime for pasienter som starter behandling med GILENYA.
 - Hos pasienter uten en historikk med vannkopper bekreftet av helsepersonell eller uten dokumentert fullført vaksinasjon mot varicella, skal antistofftesting for varicella zoster-virus (VZV) utføres. For antistoffnegative pasienter anbefales et fullstendig vaksinasjonsregime med varicellavaksiner. Behandlingsstart med GILENYA bør utsettes i 1 måned for å oppnå full effekt av vaksineringsregimet.

- Pasienter skal instrueres til å informere lege umiddelbart ved symptomer på infeksjon under behandling og i opptil to måneder etter behandling med GILENYA.
 - Umiddelbar diagnostisk evaluering skal utføres hos pasienter med tegn og symptomer forenlig med encefalitt, meningitt eller meningoencefalitt. Ved bekreftet diagnose, skal egnet behandling initieres.
 - Alvorlige, livstruende og noen ganger fatale tilfeller av encefalitt, meningitt eller meningoencefalitt forårsaket av herpes simplex-virus (HSV) og VZV er rapportert under behandling med GILENYA.
 - Tilfeller av kryptokokkmeningitt (som kan være dødelig) har vært rapportert etter ca. 2-3 års behandling, men en eksakt sammenheng med varigheten av behandling behandlingsvarigheten er ukjent.
 - Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har forekommet etter ca. 2-3 års behandling som monoterapi, men en eksakt sammenheng med varigheten av behandlingen er ukjent.
Leger skal være oppmerksom på kliniske symptomer eller MR-funn som indikere PML. Dersom PML mistenkes, skal behandling med GILENYA utsettes inntil PML er utelukket.
 - Humant papillomavirus (HPV)-infeksjon, inkludert papilloma, dysplasi, vorter og HPV-relatert kreft, er rapportert etter markedsføring. Kreftscreening, inkludert Pap-test, og vaksinasjon mot HPV-relatert kreft anbefales anbefales til pasienter i henhold til standardbehandling.
- En fullstendig oftalmologisk undersøkelse skal vurderes:
 - 3-4 måneder etter oppstart av behandling med GILENYA for å tidlig oppdage synssvekkelse som følge av legemiddelindusert makulaødem;
 - Under behandling med GILENYA hos pasienter med diabetes mellitus eller tidligere uveitt.
- GILENYA er teratogen. Den er kontraindisert hos fertile kvinner (inkludert ungdomsjenter) som ikke bruker sikker prevensjon og hos gravide kvinner.
 - En negativ graviditetstest skal foreligge før behandlingsstart, og dette må gjentas med passende intervaller.
 - Fertile kvinner, inkludert ungdomsjenter, deres foreldre (eller juridiske representanter) og omsorgspersoner skal, basert på det graviditetsspesifikke pasientkortet, rådgis før behandlingsoppstart og deretter regelmessig om den alvorlige risikoen av GILENYA for fosteret.
 - Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling og to måneder etter avsluttet behandling med GILENYA.
 - Kvinner må ikke bli gravide under behandling. Dersom en kvinne blir gravid under behandling, skal behandling med GILENYA seponeres. Tilbakefall av sykdomsaktivitet bør vurderes når behandling med fingolimod avsluttes på grunn av graviditet eller for å planlegge graviditet. Det bør gis medisinsk rådgivning angående risikoen for skadelige effekter på fosteret forbundet med behandling og ultralydsundersøkelser bør utføres.
 - Behandling med GILENYA skal avbrytes 2 måneder før planlegging av graviditet.
 - Leger anmodes til å registrere gravide pasienter, eller gravide kvinner kan registrere seg selv, i GILENYA graviditetsregisteret.

- Noen tilfeller av akutt leversvikt som krevde levertransplantasjon, og klinisk signifikant leverskade har blitt rapportert. Leverfunksjonen skal derfor overvåkes nøye.
 - Før oppstart av behandling bør nylige (dvs. fra de siste 6 måneder) transaminase- og bilirubinnivåer være tilgjengelige.
 - I fravær av kliniske symptomer bør levertransaminaser og serumbilirubin måles under behandling ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 av behandlingen og deretter periodevis inntil 2 måneder etter seponering av Gilenya.
 - I fravær av kliniske symptomer, dersom levertransaminaser under behandling er over 3, men under 5 ganger øvre normalområde (ULN) uten økning i serumbilirubin, bør hyppigere overvåkning igangsettes, inkludert måling av serumbilirubin og alkalisk fosfatase (ALP), for å bestemme om ytterligere økninger forekommer og for å bestemme om en alternativ etiologi for leverdysfunksjon er til stede. Dersom levertransaminaser er minst 5 ganger ULN, eller minst 3 ganger ULN ledsaget av enhver økning av serumbilirubin, bør GILENYA seponeres. Levermonitorering bør fortsettes. Dersom serumnivåene går tilbake til normalt (inkludert dersom en alternativ årsak til leverdysfunksjonen oppdages), kan GILENYA startes opp igjen basert på en grundig nytte-risiko-vurdering av pasienten.
- Den godkjente doseringen på 0,5 mg én gang daglig (eller 0,25 mg én gang daglig hos pediatriske pasienter i 10 års alder og over med en kroppsvekt på ≤ 40 kg) skal administreres. Andre doseringsregimer er ikke blitt godkjent.
- Etter markedsføring er alvorlig sykdomsforverring blitt observert en sjelden gang hos enkelte pasienter som har stoppet med GILENYA. Muligheten for tilbakefall av eksepsjonelt høy sykdomsaktivitet bør vurderes.
- Tilfeller av anfall, inkludert status epilepticus, har vært rapportert. Leger skal være oppmerksom på anfall og spesielt hos pasienter med underliggende tilstander eller med historikk eller familiehistorikk med epilepsi.
- Leger bør årlig revurdere nytte/risiko av GILENYA-behandling hos den enkelte pasient, spesielt hos pediatriske pasienter.
- Leger skal gi pasienter/foreldre/omsorgspersoner en pasient-/foreldre-/omsorgspersonsveileder og et graviditetsspesifikt pasientkort.

Sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter er generelt tilsvarende den hos voksne, og advarsler og forsiktighetsregler hos voksne gjelder derfor også for pediatriske pasienter.

Spesielt for pediatriske pasienter skal legen også:

- Evaluere Tanner stadiet og måle høyde og vekt som en del av standardbehandling;
- Utføre kardiovaskulær overvåkning;
- Ta forholdsregler når den første dosen administreres og når pasienter bytter fra daglig dosering på 0,25 mg til 0,5 mg på grunn av muligheten for bradykardi;
- Overvåke pasienten for mulige tegn eller symptomer på depresjon og angst;
- Legge særlig vekt på overholdelse av medisiner og feilbruk overfor pasienter, spesielt med tanke på behandlingsavbrudd og viktigheten av gjentatt kardiovaskulær overvåkning;
- Legge særlig vekt på de immunosuppressive effektene av GILENYA;
- Vurdere et fullstendig vaksinasjonsregime før behandlingsstart med GILENYA;
- Gi veiledning om anfallsovervåkning.

Pasient-/foreldre-/omsorgspersonsveileder

Pasient-/foreldre-/omsorgspersonsveileder skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Hva GILENYA er og hvordan det virker;
- Hva multippel sklerose er;
- Pasienter bør lese pakningsvedlegget nøye før oppstart av behandlingen, og bør ta vare på det i tilfelle det er behov for å lese det igjen under behandlingen;
- Viktigheten av å rapportere bivirkninger;
- Pasienter skal få utført en baseline EKG og blodtrykksmåling før de mottar første dose med GILENYA;
- Hjerterefrekvensen skal overvåkes i minst 6 timer etter første dose med GILENYA, inkludert sjekk av puls og blodtrykk hver time. Pasienter kan overvåkes med kontinuerlig EKG de første 6 timene. EKG etter 6 timer bør også foretas og, i noen tilfeller, kan overvåkingen involvere et opphold over natten;
- Pasienten skal kontakte lege ved behandlingsavbrudd, da overvåking av første dose kan måtte gjentas avhengig av varigheten av avbruddet og hvor lenge det er siden behandling med GILENYA ble startet;
- Pasienten skal umiddelbart rapportere symptomer som tyder på lav hjerterefrekvens (f.eks. svimmelhet, vertigo, kvalme eller hjertebank) etter første dose med GILENYA;
- GILENYA er ikke anbefalt til pasienter med hjertesykdom eller til de som tar legemidler som reduserer hjerterefrekvensen, og de bør informere alle leger de behandles av om at de bruker GILENYA;
- Tegn og symptomer på infeksjon skal rapporteres umiddelbart til forskrivende lege under og i opptil to måneder etter behandling med GILENYA, inkludert følgende:
 - Hodepine ledsaget av stiv nakke, lysømfintlighet, feber, influensalignende symptomer, kvalme, utslett, helvetesild og/eller forvirring eller krampeanfallet (kan være symptomer på meningitt og/eller encefalitt forårsaket av enten en sopp- eller virusinfeksjon).
 - Symptomer som svakhet, synsforstyrrelser eller nye/forverrede MS-symptomer (kan være symptomer på progressiv multifokal leukoencefalopati [PML]).
- Forskrivende lege vil vurdere behovet for kreftscreening, inkludert Pap-test, og vaksinasjon mot HPV-relatert kreft i henhold til standardbehandling;
- Enhver symptomer på synssvekkelse skal rapporteres umiddelbart til forskriveren under og i opptil to måneder etter avsluttet behandling med GILENYA;
- GILENYA er teratogent. Fertile kvinner, inkludert ungdomsjenter, skal:
 - Informeres før behandlingsoppstart og deretter regelmessig av legen om GILENYA sin alvorlige risiko for fosteret, og om kontraindikasjonen hos gravide kvinner og fertile kvinner som ikke bruke sikker prevensjon. Informasjonen skal baseres på det graviditetsspesifikke pasientkortet;
 - Ha en negativ graviditetstest før behandlingsstart med GILENYA;
 - Bruke effektiv prevensjon under og i minst to måneder etter avsluttet behandling med GILENYA;
 - Umiddelbart rapportere til forskriveren enhver (ønsket eller uønsket) graviditet under og i opptil to måneder etter avsluttet behandling med GILENYA.
- En leverfunksjonstest skal utføres før behandlingsstart. Overvåking av leverfunksjonen skal foretas ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandling med GILENYA, og deretter periodevis inntil 2 måneder etter seponering av Gilenya. Pasienter bør informere lege hvis de oppdager gulfarging av huden eller det hvite i øynene, unormalt mørk urin, smerter på høyre side av magen, tretthet, mindre sultfølelse enn vanlig eller uforklarlig kvalme og oppkast. Dette kan være tegn på leverskade;
- Hudkreft er rapportert hos pasienter med multippel sklerose behandlet med GILENYA. Pasienter bør informere lege umiddelbart ved oppdagelse av enhver kuler i hud (f.eks. skinnende perleaktige kuler), flekker eller åpne sår som ikke gror på noen uker. Symptomer på hudkreft kan inkludere unormal vekst eller endringer i hudvev (f.eks. uvanlige føflekker) med endring i farge, form eller størrelse over tid;

- Anfall kan forekomme. Leger skal informeres om tidligere historie eller familiehistorie med epilepsi;
- Avsluttet behandling med GILENYA kan føre til tilbakefall av sykdomsaktivitet. Forskrivende lege vil avgjøre om og hvordan pasienter skal overvåkes etter at behandling med Gilenya opphører.

Spesielt for pediatriske pasienter:

Følgende bør vurderes:

- Leger bør evaluere Tanner stadiet og måle høyde og vekt i henhold til standardbehandling;
- Forholdsregler bør tas under første dosering med GILENYA og når pasienter bytter fra daglig dosering på 0,25 mg til 0,5 mg;
- Depresjon og angst er kjent å forekomme hyppigere i populasjonen med multipel sklerose og er også rapportert hos pediatriske pasienter behandlet med GILENYA;
- Veiledning i kardiovaskulær overvåkning;
- Pasienter bør sørge å overholde medisineringsregler og unngå feilbruk, særlig med tanke på behandlingsavbrudd, og gjenta kardiovaskulær overvåkning;
- Tegn og symptomer på infeksjon;
- Veiledning om anfallsovervåkning.

Graviditetsspesifikt pasientkort

Det graviditetsspesifikke pasientkortet skal inneholde følgende hovedbudskap:

- GILENYA er kontraindisert under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon.
- Leger skal gi veiledning, før behandlingsoppstart og deretter regelmessig, om den teratogene risikoen av GILENYA og påkrevde tiltak for å minimere denne risikoen.
- Pasienter skal bruke sikker prevensjon under behandling med GILENYA.
- En graviditetstest skal tas og negative resultater skal bekreftes av lege før behandlingsstart. Dette skal gjentas med passende intervaller.
- Pasienter skal informeres av legen om behovet for bruk av sikker prevensjon under behandling og i 2 måneder etter avsluttet behandling.
- Leger skal gi veiledning dersom graviditet oppstår og gi en evaluering av utfallet ved enhver graviditet.
- Kvinner må ikke bli gravide under behandling. Dersom en kvinne blir gravid under behandling, skal behandling med GILENYA seponeres.
- Pasienter skal umiddelbart informere legen dersom multipel sklerosen forverres etter avsluttet behandling med GILENYA.
- Kvinner som eksponeres for GILENYA under graviditeten anmodes til å bli med i registeret over eksponerte svangerskap. Dette registeret monitorer svangerskapsutfall.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,25 mg harde kapsler
fingolimod

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En kapsel inneholder 0,25 mg fingolimod (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 harde kapsler
28 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Svelg hver kapsel hel

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

GILENYA 0,25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERE FOR ENKELTPAKNING**

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,25 mg harde kapsler
fingolimod

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING INNEHOLDENDE ENDOSE BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,25 mg harde kapsler
fingolimod

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En kapsel inneholder 0,25 mg fingolimod (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 x 1 hard kapsel

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Svelg hver kapsel hel

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/677/007 7 x 1 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

GILENYA 0,25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
ENDOSE-BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,25 mg harde kapsler
fingolimod

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENKELTPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

GILENYA 0,5 mg harde kapsler
fingolimod

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 harde kapsler
28 harde kapsler
98 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Svelg hver kapsel hel

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

GILENYA 0,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERE FOR ENKELTPAKNING**

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,5 mg harde kapsler
fingolimod

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING - ETUI

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,5 mg harde kapsler
fingolimod

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 harde kapsler
28 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Svelg hver kapsel hel

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

Uke
Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

GILENYA 0,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING INNEHOLDENDE ETUIER (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,5 mg harde kapsler
fingolimod

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Svelg hver kapsel hel

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

GILENYA 0,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INNERKARTONG FOR MULTIPAKNING – ETUI (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,5 mg harde kapsler
fingolimod

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 harde kapsler. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Svelg hver kapsel hel

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

Uke
Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

GILENYA 0,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERE FOR ETUI**

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,5 mg
fingolimod

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING INNEHOLDENDE ENDOSE BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,5 mg harde kapsler
fingolimod

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 x 1 hard kapsel

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Svelg hver kapsel hel

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

GILENYA 0,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
ENDOSE-BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,5 mg harde kapsler
fingolimod

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Gilenya 0,25 mg harde kapsler

Gilenya 0,5 mg harde kapsler
fingolimod

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Gilenya er og hva det brukes mot

Hva Gilenya er

Gilenya inneholder virkestoffet fingolimod.

Hva Gilenya brukes mot

Gilenya brukes hos voksne og barn og ungdom (fra 10 års alder og over) til behandling av attackvis multippel sklerose (MS) med tilbakefall, mer spesifikt hos:

- pasienter som ikke har reagert på tidligere behandling mot MS eller
- pasienter som har rask utvikling av alvorlig MS.

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

Hva er multippel sklerose

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

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

Hvordan Gilenya virker

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

2. Hva du må vite før du bruker Gilenya

Bruk ikke Gilenya

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

Dersom dette gjelder deg eller du er usikker, **snakk med lege før du tar Gilenya.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Gilenya:

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

Dersom dette gjelder deg eller du er usikker, **snakk med lege før du tar Gilenya.**

Langsom hjerterefrekvens (bradykardi) og uregelmessige hjerteslag

I starten av behandlingen eller etter å ha tatt den første dosen på 0,5 mg ved bytte fra en daglig dosering på 0,25 mg, fører Gilenya til reduksjon av hjerterefrekvensen. Som et resultat kan du føle deg svimmel eller trøtt, bli mer bevisst på egne hjerteslag eller blodtrykket ditt kan falle. **Fortell det til legen din dersom disse effektene er kraftige, siden du kan trenge behandling umiddelbart.**

Gilenya kan også føre til uregelmessige hjerteslag, spesielt etter den første dosen. Uregelmessige hjerteslag går vanligvis tilbake til normalt på mindre enn en dag. Redusert hjerterefrekvens går vanligvis tilbake til normalt innen en måned. Ingen klinisk meningsfulle effekter på hjerterefrekvensen forventes vanligvis i denne perioden.

Legen vil spørre deg om å bli værende på legens kontor eller klinikk i minst 6 timer, med måling av hjerterefrekvens og blodtrykk hver time, etter at du har tatt første dose med Gilenya eller etter du har tatt første dose på 0,5 mg ved bytte fra en daglig dose på 0,25 mg, slik at nødvendige forholdsregler kan bli tatt i tilfelle bivirkninger oppstår ved behandlingsstart. Elektrokardiogram (EKG) skal tas før oppstart av behandling og 6 timer etter første dose av Gilenya. Legen kan også overvåke elektrokardiogrammet ditt sammenhengende i løpet av denne tiden. Hvis du etter 6 timer har veldig langsom hjerterytme eller synkende hjerterytme, eller hvis elektrokardiogrammet viser uregelmessigheter, kan det være nødvendig å overvåke deg i en lengre periode (minst 2 timer til og kanskje over natten) inntil dette har opphørt. Det samme kan gjelde dersom du gjenopptar behandlingen med Gilenya etter en pause i behandlingen, avhengig av hvor lang pausen var og hvor lenge du hadde brukt Gilenya før pausen.

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

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

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

Dersom du aldri har hatt vannkopper

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

Infeksjoner

Gilenya reduserer antall hvite blodceller (spesielt antallet lymfocytter). Hvite blodceller bekjemper infeksjon. Mens du tar Gilenya (og opptil 2 måneder etter at du har sluttet å ta det) kan du lettere få infeksjoner. Enhver infeksjon som du allerede har, kan bli verre. Infeksjoner kan være alvorlige og livstruende. Kontakt legen din umiddelbart dersom du tror du har en infeksjon, har feber, føler at du har influensa, har helvetesild eller har hodepine sammen med stiv nakke, ømfintlighet for lys, kvalme, utslett og/eller forvirring eller krampeanfallet (dette kan være symptomer på hjernehinnebetennelse og/eller hjernebetennelse forårsaket av en soppinfeksjon eller en infeksjon med herpesvirus). Det kan være alvorlig og livstruende.

Snakk med lege umiddelbart hvis du synes at din MS blir verre (f.eks. svakhet eller synsforstyrrelser) eller hvis du legger merke til nye symptomer. Dette kan være symptomer på en sjelden hjernesykdom forårsaket av en infeksjon som heter progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML er en alvorlig tilstand som kan føre til kraftig funksjonshemming eller død. Legen din vil vurdere om en MR-undersøkelse skal tas for å evaluere denne tilstanden, og vil avgjøre om du trenger å avbryte behandling med Gilenya.

Humant papillomavirus (HPV)-infeksjon, inkludert papilloma, dysplasi, vorter og HPV-relatert kreft, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Gilenya. Legen din vil vurdere om du trenger å vaksineres mot HPV før behandlingsstart. Dersom du er kvinne, vil legen din også anbefale HPV-screening.

Makulaødem

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

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

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

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

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

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

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

Leverfunksjonstester

Dersom du har alvorlige leverproblemer, skal du ikke bruke Gilenya. Gilenya kan påvirke leverfunksjonen din. Du vil sannsynligvis ikke merke noen symptomer, men dersom du opplever gulhet i huden eller i det hvite i øynene, unormalt mørk urin (brunfarget), smerter på høyre side av magen, tretthet, mindre sultfølelse enn vanlig eller uforklarlig kvalme eller oppkast, **fortell det til legen din umiddelbart.**

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

Før, under og etter behandling vil legen din ordinere blodprøver for å overvåke leverfunksjonen din. Dersom testresultatene tyder på at du har problemer med leveren, kan det hende du må avbryte behandlingen med Gilenya.

Høyt blodtrykk

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

Lungeproblemer

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

Blodtelling

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

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

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

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

Kreft

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

Hos pasienter med MS som behandles med Gilenya, har en type kreft i det lymfatiske systemet (lymfom) blitt rapportert.

Eksposering for solen og beskyttelse mot solen

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

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

Unormale skader (lesjoner) i hjernen forbundet med MS-anfall

Sjeldne tilfeller av unormalt store skader i hjernen forbundet med MS-anfall, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Gilenya. Ved alvorlige anfall vil legen din vurdere å ta en MR-undersøkelse for å evaluere denne tilstanden, og vil avgjøre om du trenger å avbryte behandling med Gilenya.

Bytte fra andre behandlinger til Gilenya

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

Fertile kvinner

Dersom Gilenya brukes under graviditeten, kan dette skade det ufødte barnet. Før behandlingsstart med Gilenya vil legen forklare deg risikoen og be deg ta en graviditetstest, dette er for å sikre at du ikke er gravid. Legen vil gi deg et pasientkort som forklarer hvorfor du ikke skal bli gravid under behandling med Gilenya. Det forklarer også hvilke tiltak som bør tas for å unngå å bli gravid under behandling med Gilenya. Sikker prevensjon skal brukes under behandling og i 2 måneder etter avsluttet behandling (se avsnitt "Graviditet og amming").

Forverring av multipel sklerose etter avsluttet behandling med Gilenya

Ikke avslutt behandlingen med Gilenya eller endre dosen uten å ha rådført med legen din først.

Informér lege umiddelbart dersom du tror at multipel sklerosen er blitt forverret etter at du har avsluttet behandling med Gilenya. Dette kan være alvorlig (se avsnitt "Dersom du avbryter behandling med Gilenya" i avsnitt 3 og avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").

Eldre

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

Barn og ungdom

Gilenya skal ikke brukes hos barn under 10 år da det ikke har blitt undersøkt hos MS-pasienter i denne aldersgruppen.

Advarsler og forsiktighetsregler listet opp ovenfor gjelder også barn og ungdommer. Følgende informasjon er særlig viktig for barn og ungdom og omsorgspersonene deres:

- Før du begynner med Gilenya, vil legen din undersøke vaksinasjonsstatusen din. Dersom du mangler enkelte vaksiner, kan det bli nødvendig at du tar disse før du begynner med Gilenya.
- Første gang du tar Gilenya, eller når du bytter fra en daglig dosering på 0,25 mg til 0,5 mg, vil legen din overvåke hjerterefrekvensen og hjerteslagene dine (se ”Langsom hjerterefrekvens (bradykardi) og uregelmessige hjerteslag” ovenfor).
- Fortell legen din dersom du opplever anfall eller krampetrekninger før eller under behandling med Gilenya.
- Fortell legen din dersom du lider av depresjon eller angst, eller dersom du blir deprimert eller engstelig mens du tar Gilenya. Du kan trenge tettere oppfølging.

Andre legemidler og Gilenya

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

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

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Gilenya skal ikke brukes under graviditet, dersom du prøver å bli gravid eller du kan bli gravid og du ikke bruker sikker prevensjon. Dersom Gilenya brukes under graviditet er det en risiko for at det ufødte barnet skades. Den observerte forekomsten av medfødte misdannelser hos barn som har vært eksponert for Gilenya under graviditeten, er omtrent 2 ganger høyere enn forekomsten i den generelle befolkningen (hvor forekomsten av medfødte misdannelser er 2-3 %). Misdannelsene som har blitt hyppigst rapportert inkluderer misdannelser i hjerte, nyrer og muskel-skjelettsystemet.

Dersom du kan bli gravid:

- før du starter behandling med Gilenya vil legen din informere deg om risikoen for et ufødt barn og be deg ta en graviditetstest for å være sikker på at du ikke er gravid,
- og
- du skal bruke sikker prevensjon mens du tar Gilenya og i to måneder etter at du har sluttet å ta det for å unngå å bli gravid. Snakk med legen din om sikre prevensjonsmetoder.

Legen vil gi deg et pasientkort som forklarer hvorfor du ikke skal bli gravid under behandling med Gilenya.

Informér legen din umiddelbart dersom du blir gravid mens du tar Gilenya. Legen din vil avslutte behandlingen (se ”Dersom du avbryter behandling med Gilenya” i avsnitt 3 og avsnitt 4 ”Mulige bivirkninger”). Spesialiserte prenatale kontroller vil bli utført.

Amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

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

3. Hvordan du bruker Gilenya

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

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

Den anbefalte dosen er:

Voksne:

Dosen er én 0,5 mg kapsel daglig.

Barn og ungdom (fra 10 års alder og over):

Dosen avhenger av kroppsvekt:

- *Barn og ungdom med kroppsvekt tilsvarende eller under 40 kg:* Én 0,25 mg kapsel per dag.
- *Barn og ungdom med kroppsvekt over 40 kg:* Én 0,5 mg kapsel per dag.

Barn og ungdom som starter med en 0,25 mg kapsel per dag og senere når en stabil kroppsvekt over 40 kg, vil få beskjed av legen om å bytte til en 0,5 mg kapsel per dag. Ved dette tilfellet, er det særlig anbefalt å gjenta overvåkningsperioden som ved den første dosen.

Ikke ta mer enn anbefalt dose.

Gilenya er til oralt bruk.

Ta Gilenya én gang daglig sammen med et glass vann. Gilenya kapslene skal alltid svelges hele, uten å åpne dem. Gilenya kan tas med eller uten mat.

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

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

Dersom du tar for mye av Gilenya

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

Dersom du har glemt å ta Gilenya

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

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

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

Dersom du avbryter behandling med Gilenya

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

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

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

Legen din vil avgjøre om og hvordan du må følges opp etter at du har stoppet med Gilenya. Informer lege umiddelbart dersom du tror at multipel sklerosen er blitt forverret etter at du har avsluttet behandling med Gilenya. Dette kan være alvorlig.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Noen bivirkninger kan være eller kan bli alvorlige

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- hoste med slim, ubehag i brystet, feber (tegn på lungesykdom)
- herpes virus-infeksjon (helvetesild eller herpes zoster) med symptomer som blemmer, brennende følelse, kløe eller smerter i huden, vanligvis på overkroppen eller i ansiktet. Andre symptomer kan være feber og svakhet i tidlig stadium av infeksjon, etterfulgt av nummenhet, kløe eller røde flekker med sterke smerter
- langsomme hjerteslag (bradykardi), uregelmessige hjerteslag
- en type hudkreft som kalles basalcellekarsinom som ofte ser ut som perleaktige kuler, selv om det også kan se annerledes ut
- depresjon og angst er kjent å forekomme hyppigere i populasjonen med MS og har også blitt rapportert hos pediatriske pasienter behandlet med Gilenya
- vekttap

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

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

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

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

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

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

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- allergiske reaksjoner, inkludert symptomer som utslett eller kløende elveblest, opphovning av lepper, tunge eller ansikt som er mest sannsynlig den dagen du starter behandling med Gilenya
- tegn på leversykdom (inkludert leversvikt), som gulfarging av huden eller det hvite i øynene (gulst), kvalme eller oppkast, smerter på høyre side av magen, mørk urin (brunfarget), mindre sulfølelse enn vanlig, tretthet og unormale leverfunksjonstester. I svært få tilfeller kan leversvikt føre til levertransplantasjon
- risiko for en sjelden hjerneinfeksjon som heter progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Symptomene på PML kan ligne gjenoppblussing av MS. Det kan også oppstå symptomer som du kanskje ikke er klar over selv, som endringer i humør eller atferd, hukommelsessvikt, tale og kommunikasjonsvansker, som det kan være nødvendig at legen din undersøker nærmere for å utelukke PML. Det er derfor veldig viktig at du snakker med legen din så raskt som mulig hvis du tror at din MS blir verre, eller hvis du eller dine nærmeste legger merke til nye eller uvanlige symptomer
- kryptokokkinfeksjoner (en type soppinfeksjon), inkludert kryptokokkmeningitt (hjernehinnebetennelse forårsaket av sopp) med symptomer som hodepine ledsaget av stiv nakke, lysfølsomhet, kvalme og/eller forvirring
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft). Mulige tegn på merkelcellekarsinom inkluderer kjøttfarget eller blåaktig-rød, smertefri knute, ofte i ansiktet, hode eller nakke. Merkelcellekarsinom kan også fremstå som en fast smertefri knute eller masse. Langvarig eksponering for solen og et svakt immunsystem kan påvirke risikoen for å utvikle merkelcellekarsinom
- etter avsluttet behandling med Gilenya kan symptomer på multippel sklerose vende tilbake, og disse kan bli verre enn de var før eller under behandling
- en autoimmun form av anemi (reduert antall røde blodceller) hvor røde blodceller er ødelagte (autoimmun hemolytisk anemi)

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

Andre bivirkninger

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

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

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

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

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

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

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- kreft i lymfesystemet (lymfom)

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- perifere hevelser

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Gilenya

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter EXP.

Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er skadet eller hvis det ser ut som at forseglingen er brutt.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Gilenya

- Virkestoff er fingolimod.

Gilenya 0,25 mg harde kapsler

- Hver kapsel inneholder 0,25 mg fingolimod (som hydroklorid).

- Andre innholdsstoffer er:

Kapselfyll: mannitol, magnesiumstearat.

Kapselskall: gelatin, titanoksid (E171), gult jernoksid (E182).

Trykkfarge: skjellakk (E904), svart jernoksid (E172), propylenglykol (E1520), ammoniakkoppløsning, konsentrert (E527).

Gilenya 0,5 mg harde kapsler

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

- Andre innholdsstoffer er:

Kapselfyll: mannitol, magnesiumstearat.

Kapselskall: gelatin, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172).

Trykkfarge: skjellakk (E904), vannfri etanol, isopropylalkohol, butylalkohol, propylenglykol (E1520), rensset vann, ammoniakkoppløsning, konsentrert (E527), kaliumhydroksid, svart jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), titandioksid (E171), dimetikon.

Hvordan Gilenya ser ut og innholdet i pakningen

Gilenya 0,25 mg harde kapsler har elfenbensfarget, ugjennomsiktig topp og bunn. ”FTY 0,25 mg” er trykket på toppen med svart skrift og bunnen er merket med et svart radiale bånd.

Gilenya 0,5 mg harde kapsler har hvit, ugjennomsiktig bunn og lysegul, ugjennomsiktig topp.

”FTY0.5mg” er trykket på toppen med svart skrift og to bånd er trykket på bunnen med gul skrift.

Gilenya 0,25 mg kapsler er tilgjengelig i pakninger inneholdende 7 eller 28 kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Gilenya 0,5 mg kapsler er tilgjengelig i pakninger inneholdende 7, 28 eller 98 kapsler eller i multipakninger inneholdende 84 kapsler (3 pakker med 28 kapsler). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1526
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Slovenia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.