

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gilenya 0,25 mg trde kapsule

Gilenya 0,5 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Gilenya 0,25 mg trde kapsule

Ena 0,25-miligramska kapsula vsebuje 0,25 mg fingolimoda (v obliki klorida).

Gilenya 0,5 mg trde kapsule

Ena 0,5-miligramska kapsula vsebuje 0,5 mg fingolimoda (v obliki klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Gilenya 0,25 mg trde kapsule

Kapsula velikosti 16 mm z neprozornima pokrovčkom in telesom kapsule slonokoščene barve, s črno radialno natisnjeno oznako "FTY 0.25 mg" na pokrovčku ter s črnim radialno natisnjenim obročem na telesu kapsule.

Gilenya 0,5 mg trde kapsule

Kapsula velikosti 16 mm s svetlo rumenim neprozornim pokrovčkom in z belim neprozornim telesom ter z oznako "FTY0.5 mg", natisnjeno s črnim barvilom na pokrovčku, in z dvema radialnima obročema, natisnjenima z rumenim barvilom na telesu kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Gilenya je indicirano kot samostojna terapija, ki spreminja potek bolezni pri zelo aktivni recidivno-remitentni multipli sklerozi, za naslednji skupini odraslih bolnikov in pediatričnih bolnikov, starih 10 let ali več:

- bolniki z zelo aktivno boleznijo kljub celotnemu in ustreznemu poteku zdravljenja z najmanj enim zdravilom, ki spreminja potek bolezni (za izjeme in podatke o vmesnih obdobjih brez zdravljenja glejte poglavji 4.4 in 5.1).
- ali
- bolniki s hitro razvijajočo se hudo recidivno remitentno multiplo sklerozo, opredeljeno z dvema ali več zagoni, ki bolnika onespobijo, v enem letu in z eno ali več lezijami, ki so pri magnetno resonančnem slikanju možganov vidne po okrepitvi z gadolinijem, ali znatnim povečanjem površine lezij T2 v primerjavi s predhodnim nedavnim magnetno resonančnim slikanjem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti in nadzorovati samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem multiple skleroze.

Odmerjanje

Pri odraslih je priporočeni odmerek fingolimoda ena 0,5-miligramska kapsula, ki jo bolnik vzame peroralno enkrat na dan.

Pri pediatričnih bolnikih (starih 10 let ali več) je priporočeni odmerek odvisen od telesne mase:

- pri pediatričnih bolnikih s telesno maso 40 kg ali manj: ena 0,25-miligramska kapsula, ki jo bolnik vzame peroralno enkrat na dan,
- pri pediatričnih bolnikih s telesno maso več kot 40 kg: ena 0,5-miligramska kapsula, ki jo bolnik vzame peroralno enkrat na dan.

Pediatrični bolniki, ki začnejo odmerjanje z 0,25-miligramskimi kapsulami in kasneje dosežejo stabilno telesno maso, ki presega 40 kg, naj preidejo na jemanje 0,5-miligramskih kapsul.

Pri prehodu z odmerjanja 0,25 mg na 0,5 mg dnevno je ob prvem prejemu novega odmerka priporočljivo izvesti enak postopek spremljanja kot ob prvi uvedbi zdravljenja.

Enak postopek spremljanja kot ob prvi uvedbi zdravljenja je priporočen v primeru, da je bilo zdravljenje prekinjeno:

- za 1 dan ali več v prvih 2 tednih zdravljenja,
- za več kot 7 dni v 3. in 4. tednu zdravljenja,
- za več kot 2 tedna po prvem mesecu zdravljenja.

Če je prekinitev zdravljenja krajša od zgoraj navedenih, je treba z zdravljenjem nadaljevati z naslednjim odmerkom po načrtovanem razporedu (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, je pri uporabi zdravila Gilenya potrebna previdnost zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

V osnovnih študijah multiple skleroze fingolimoda niso proučevali pri bolnikih z okvaro ledvic. Na podlagi rezultatov študij klinične farmakologije pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Okvara jeter

Bolniki s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) zdravila Gilenya ne smejo uporabljati (glejte poglavje 4.3). Čeprav pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebno prilagajanje odmerkov, je pri uvajanju zdravila tem bolnikom potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost fingolimoda pri otrocih, starih manj kot 10 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

O uporabi pri otrocih, starih od 10 do 12 let, je na voljo zelo malo podatkov (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno za peroralno uporabo.

Zdravilo Gilenya je mogoče jemati s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Kapsule je treba vedno zaužiti cele in nepoškodovane, ne da bi jih prej odprli.

4.3 Kontraindikacije

- Sindrom imunske pomanjkljivosti.
- Bolniki s povečanim tveganjem za oportunistične okužbe, vključno z bolniki z oslabljenim imunskim odzivom (tudi bolniki, ki v tem času prejemajo imunosupresivna zdravila ali imajo oslabljen imunski odziv zaradi predhodnega zdravljenja).
- Aktivne hude okužbe, aktivne kronične okužbe (hepatitis, tuberkuloza).
- Aktivna maligna bolezen.
- Huda okvara jeter (Child-Pugh stopnje C).
- Bolniki, ki so imeli v predhodnih 6 mesecih miokardni infarkt, nestabilno angino pectoris, možgansko kap oziroma prehodni ishemični napad (TIA-tranzitorno ishemično atako), dekompenzirano popuščanje srca (zaradi katerega je potrebno bolnišnično zdravljenje) ali srčno popuščanje stopnje III/IV po klasifikaciji newyorškega združenja za srce (New York Heart Association - NYHA) (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki, ki imajo hudo motnjo srčnega ritma, zaradi katere potrebujejo zdravljenje z antiaritmiki razreda Ia ali antiaritmiki razreda III (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje tipa Mobitz II ali z atrioventrikularnim blokom tretje stopnje ali z boleznijo sinusnega vozla, če nimajo srčnega spodbujevalnika (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki z izhodiščnim trajanjem intervala QTc ≥ 500 msec (glejte poglavje 4.4).
- V času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bradikardija

Uvedba zdravljenja povzroči prehodno znižanje srčne frekvence, lahko pa je povezana tudi z upočasnitvijo atrioventrikularnega prevajanja, kar vključuje tudi posamezna poročila o pojavljanju prehodnega kompletnega atrioventrikularnega bloka, ki spontano izzveni (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Srčna frekvenca se začne zniževati v eni uri po prejemu prvega odmerka, njeno znižanje pa je največje v prvih 6 urah. Ta učinek po odmerjanju traja tudi v naslednjih dneh, čeprav je običajno manj izražen in običajno v naslednjih tednih oslabi. Ob nadaljevanju zdravljenja se povprečne srčne frekvence v enem mesecu vrne na vrednost blizu izhodiščne, vendar se lahko zgodi, da se pri posameznih bolnikih srčna frekvenca do konca prvega meseca ne vrne na izhodiščno vrednost. Motnje prevajanja so bile praviloma prehodne in brez simptomov. Običajno zaradi njih ni bilo potrebno zdravljenje, izzvenele pa so v prvih 24 urah zdravljenja. Znižanje srčne frekvence, ki jo povzroči fingolimod, je po potrebi mogoče odpravljati s parenteralnimi odmerki atropina ali izoprenalina.

Vsem bolnikom je treba pred prejemom prvega odmerka zdravila Gilenya in 6 ur po njem posneti EKG in izmeriti krvni tlak. Vse bolnike je treba v obdobju teh 6 ur spremljati glede znakov in simptomov bradikardije in jim vsako uro izmeriti krvni tlak in srčno frekvenco. V navedenem 6-urnem obdobju je priporočeno neprekinjeno spremljanje EKG (v realnem času).

Pri prehodu z odmerjanja 0,25 mg na 0,5 mg dnevno so priporočeni enaki previdnostni ukrepi kot ob prejemu prvega odmerka.

Če pride do simptomov bradikardije po odmerjanju, je treba začeti z ustreznim kliničnim zdravljenjem in bolnika spremljati, dokler simptomi ne izzvenijo. Če bolnik v času spremljanja po prvem odmerku potrebuje farmakološke ukrepe, ga je treba v zdravstveni ustanovi zadržati na spremljanju še preko noči in po prejemu drugega odmerka zdravila Gilenya ponoviti enak postopek spremljanja kot po prvem odmerku.

Če srčna frekvenca po 6 urah doseže najnižjo vrednost po prejemu prvega odmerka (kar kaže, da še ni prišlo do največjega farmakodinamičnega učinka na srce), je treba spremljanje bolnika podaljšati za najmanj 2 uri in do zvišanja srčne frekvence. Tudi v primeru, da je srčna frekvenca po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto pri odraslih oziroma nižja od 55 utripov na minuto pri pediatričnih bolnikih, ki so stari 12 let ali več, ali nižja od 60 utripov na minuto pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 10 do manj kot 12 let, ali posnetek EKG kaže, da je na novo prišlo do atrioventrikularnega bloka druge ali višje stopnje ali da traja interval QTc ≥ 500 msec, je treba spremljanje bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljene motnje ne izzvenijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči).

Pri ponovni uvedbi zdravljenja s fingolimodom lahko spet pride do učinkov na srčno frekvenco in atrioventrikularno prevajanje, kar je odvisno od trajanja prekinitve in časa od začetka zdravljenja. Enak postopek spremljanja kot ob prvi uvedbi zdravljenja je priporočen v primeru, da je bilo zdravljenje prekinjeno (glejte poglavje 4.2).

Pri odraslih bolnikih, ki so prejeli fingolimod, so poročali o zelo redkih primerih inverzije vala T. Če pride do inverzije vala T, mora zdravnik, ki predpisuje zdravilo, preveriti, da bolnik nima hkrati tudi znakov ali simptomov ishemije miokarda. Če obstaja sum na ishemijo miokarda, se je treba posvetovati s kardiologom.

Bolniki s sinusatrialnim blokom, anamnezo simptomatske bradikardije, rekurentne sinkope ali zastoja srca in bolniki s pomembnim podaljšanjem intervala QT (z intervalom QTc >470 msec [pri odraslih ženskah], QTc >460 msec [pri pediatričnih bolnikih ženskega spola] oziroma >450 msec [pri odraslih in pediatričnih bolnikih moškega spola]) ter bolniki z neurejeno hipertenzijo ali s hudo obliko apneje v spanju naj ne uporabljajo zdravila Gilenya zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma ali pomembno bradikardijo (glejte tudi poglavje 4.3). Pri takih bolnikih lahko pride zdravljenje z zdravilom Gilenya v poštev samo v primeru, da pričakovane koristi zdravljenja presegajo potencialna tveganja, pred začetkom zdravljenja pa se je treba posvetovati s kardiologom glede ustreznega spremljanja bolnika. Ob uvedbi zdravljenja je priporočeno podaljšanje spremljanja bolnika najmanj preko noči (glejte tudi poglavje 4.5).

Uporabe fingolimoda niso proučevali pri bolnikih z aritmijami, pri katerih bi bilo potrebno zdravljenje z antiaritmiki razreda Ia (na primer s kinidinom ali z dizopiramidom) ali razreda III (na primer z amiodaronom ali s sotalolom). Antiaritmike razredov Ia in III pri bolnikih z bradikardijo povezujejo s primeri torsades de pointes (glejte poglavje 4.3).

Izkušenj z uporabo zdravila Gilenya pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce kalcijevih kanalčkov, ki znižujejo srčno frekvenco (kot sta verapamil ali diltiazem), ali druga zdravila, ki lahko znižajo srčno frekvenco (na primer ivabradin, digoksin, zaviralce holinesteraze ali pilokarpin), je malo. Ker je uvedba zdravljenja s fingolimodom povezana tudi z znižanjem srčne frekvence (glejte tudi poglavje 4.8, Bradiaritmija), lahko pri sočasni uporabi navedenih učinkovin v času uvajanja zdravljenja pride do hude bradikardije in srčnega bloka. Bolnikom, ki se že zdravijo z navedenimi učinkovinami, se zaradi možnosti aditivnega učinka na srčno frekvenco zdravila Gilenya ne sme uvesti (glejte tudi poglavje 4.5). Pri teh bolnikih lahko pride zdravljenje z zdravilom Gilenya v poštev samo v primeru, da pričakovane koristi presegajo potencialna tveganja. Če je pri bolniku predvideno zdravljenje z zdravilom Gilenya, se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede zamenjave navedenih zdravil za druga zdravila, ki ne znižujejo srčne frekvence. Če zdravljenja z zdravili, ki znižujejo srčno frekvenco, ni mogoče ukiniti, se je treba s kardiologom posvetovati glede ustreznega spremljanja bolnika po prvem odmerjanju, pri čemer je priporočeno spremljanje bolnika najmanj preko noči (glejte tudi poglavje 4.5).

Interval QT

V podrobni študiji intervala QT z odmerki 1,25 oziroma 2,5 mg fingolimoda je v stanju dinamičnega ravnovesja v času, ko je bil še vedno prisoten negativni kronotropni učinek zdravila, zdravljenje s fingolimodom povzročilo podaljšanje intervala QTcI (individualno korigiranega intervala QT) z zgornjo mejo 90-odstotnega intervala zaupanja $\leq 13,0$ ms. Povezava med fingolimodom in odzivom s podaljšanjem intervala QTcI ni odvisna od višine odmerka ali izpostavljenosti zdravilu. Ni zanesljivih znakov, da bi se zaradi zdravljenja s fingolimodom povečala pogostnost izrednih dolžin intervala QTcI (QTcI outliers), in sicer niti absolutnih niti glede na izhodiščno vrednost.

Klinični pomen te ugotovitve ni znan. V študijah multiple skleroze niso opažali klinično pomembnega vpliva na podaljšanje intervala QT, vendar v klinične študije niso bili vključeni bolniki s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QT.

Pri bolnikih s pomembnimi dejavniki tveganja, na primer s hipokaliemijo ali s prirojenim podaljšanjem intervala QT, se je najbolje izogibati sočasni uporabi zdravil, ki lahko podaljšajo interval QTc.

Imunosupresivno delovanje

Fingolimod deluje imunosupresivno, zato so bolniki, ki ga jemljejo, bolj dovzetni za okužbe, kar vključuje tudi oportunistične okužbe, ki se lahko končajo s smrtjo. Poleg tega fingolimod povečuje tveganje za razvoj limfomov in drugih malignih bolezni, zlasti malignomov na koži. Zdravniki morajo skrbno spremljati bolnike, zlasti tiste s sočasno prisotnimi drugimi boleznimi ali znanimi dejavniki, kot je predhodno imunosupresivno zdravljenje. Pri sumu na takšno tveganje je treba pri vsakem bolniku posebej pretehtati možnost prekinitve zdravljenja (glejte tudi "Okužbe" in "Kožni tumorji" v poglavju 4.4 in poglavje 4.8 "Limfomi").

Okužbe

Bistven farmakodinamičen učinek fingolimoda je od odmerka odvisno znižanje števila perifernih limfocitov na 20-30 % izhodiščne vrednosti. Do tega pride zaradi reverzibilne sekvestracije limfocitov v limfatičnem tkivu (glejte poglavje 5.1).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gilenya je treba pridobiti nedaven (kar pomeni iz obdobja zadnjih 6 mesecev oziroma po prekinitvi predhodnega zdravljenja) izvid hemograma (kompletne krvne slike). Hemogram je priporočeno pregledovati periodično med zdravljenjem, in sicer po 3 mesecih, nato pa najmanj enkrat na leto, ter v primeru znakov okužbe. Če je pri bolniku potrjeno absolutno število limfocitov $< 0,2 \times 10^9/l$, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije, ker so v kliničnih študijah pri bolnikih z absolutnim številom limfocitov $< 0,2 \times 10^9/l$ prekinili zdravljenje s fingolimodom.

Pri bolnikih s hudo okužbo je treba zdravljenje z zdravilom Gilenya odložiti do ozdravitve.

Učinki zdravila Gilenya na imunski sistem lahko povečajo tveganje za okužbe, tudi za oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z znaki okužbe v času zdravljenja so potrebni učinkoviti diagnostični in terapevtski ukrepi. Pri pregledovanju bolnika s sumom na okužbo, ki je lahko resna, mora lečeči zdravnik pretehtati tudi možnost napotitve bolnika k zdravniku z izkušnjami pri zdravljenju infekcijskih bolezni. Bolnikom je treba naročiti, da v času zdravljenja obvestijo zdravnika, če opazijo simptome okužbe.

Če pride do resne okužbe, je treba razmisliti o začasni prekinitvi jemanja zdravila Gilenya, pred ponovno uvedbo zdravila pa je treba pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja.

Po prekinitvi zdravljenja lahko izločanje fingolimoda traja tudi do dva meseca in v tem času je še vedno potrebno pozorno spremljati bolnike glede morebitnih okužb. Bolnikom je treba naročiti, naj obvestijo zdravnika, če v največ 2 mesecih po prekinitvi jemanja fingolimoda opazijo simptome okužbe.

Okužba s herpesvirusi

Ob uporabi zdravila Gilenya so opažali resne, življenjsko nevarne in v nekaj primerih smrtne primere encefalitisa, meningitisa oziroma meningoencefalitisa, ki so jih povzročili virusi herpes simpleks ali varicella-zoster, pojavili pa so se kadarkoli v času zdravljenja. Če pride do herpes encefalitisa, meningitisa ali meningoencefalitisa, je treba zdravljenje z zdravilom Gilenya prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje za prisotno okužbo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gilenya je treba pri bolnikih oceniti, ali so imuni na virus noric. Za bolnike, pri katerih anamneze noric ni potrdil zdravstveni strokovnjak oziroma nimajo dokumentacije o opravljenem celotnem cepljenju proti virusu noric, je priporočeno, da opravijo testiranje na prisotnost protiteles proti virusu varicella-zoster pred začetkom zdravljenja s fingolimodom. Pri bolnikih, ki nimajo prisotnih protiteles proti virusu noric, je priporočeno celotno cepljenje s cepivom proti noricam pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gilenya (glejte poglavje 4.8). Začetek zdravljenja s fingolimodom je treba odložiti še za en mesec, da lahko cepljenje začne učinkovati v celoti.

Kriptokokni meningitis

V okviru izkušenj iz obdobja trženja zdravila so poročali o primerih kriptokoknega meningitisa, ki je glivična okužba in se v nekaterih primerih konča s smrtjo, in sicer po približno 2 do 3 letih zdravljenja, čeprav ni točno znano, za kakšno vrsto povezanosti s trajanjem zdravljenja gre (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s simptomi in znaki, ki lahko pomenijo kriptokokni meningitis (na primer glavobol s pridruženimi psihičnimi spremembami, kot so zmedenost, halucinacije in/ali osebnostne spremembe), je treba takoj uvesti diagnostično obravnavo. Če je postavljena diagnoza kriptokoknega meningitisa, je treba odmerjanje fingolimoda prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. V primeru, da bi bila pri bolniku smiselna ponovna uvedba fingolimoda, je potreben multidisciplinaren pristop (posvet s specialistom infektologom).

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija

Po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom so pri zdravljenju s fingolimodom poročali o progresivni multifokalni levkoencefalopatiji (PML) (glejte poglavje 4.8). PML je oportunistična okužba, ki jo povzroča virus John-Cunningham (virus JC) in je lahko smrtna ali povzroči hudo invalidnost. Primeri PML so se pojavljali po približno 2 do 3 letih samostojnega zdravljenja brez predhodne izpostavljenosti natalizumabu. Čeprav se zdi, da se ocenjeno tveganje s kumulativno izpostavljenostjo zdravilu sčasoma povečuje, natančna povezava s trajanjem zdravljenja ni znana. Primeri PML so se pojavljali tudi pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z natalizumabom, za katerega je znano, da je povezan s PML. PML se lahko razvije samo v primeru okužbe z virusom JC. Pri izvajanju testa za določanje prisotnosti protiteles proti virusu JC je treba upoštevati, da vpliva limfopenije na točnost tega testiranja pri bolnikih, ki se zdravijo s fingolimodom, niso proučili. Poleg tega je treba opozoriti, da negativen izvid tega testa ne izključuje možnosti naknadne okužbe z virusom JC. Pred začetkom zdravljenja s fingolimodom je potrebno opraviti magnetnoresonančno (MR) slikanje (običajno v roku 3 mesecev) za primerjavo s kasnejšimi izvidi. Znaki na MR posnetkih so lahko razvidni pred pojavljanjem kliničnih znakov oziroma simptomov. Zdravniki morajo biti med rednim MR slikanjem (v skladu z nacionalnimi in lokalnimi priporočili) pozorni na lezije, ki bi lahko bile znak PML. Pri bolnikih z oceno povečanega tveganja za PML je MR slikanja mogoče opravljati tudi v okviru intenzivnejšega spremljanja bolnika. Pri bolnikih, ki so prejeli fingolimod, so poročali o primerih asimptomatske PML, ugotovljene na osnovi znakov na MR posnetkih in prisotnosti DNA virusa JC v cerebrospinalni tekočini. Če obstaja sum na PML, je treba pri bolniku takoj opraviti diagnostično MR slikanje, zdravljenje s fingolimodom pa prekiniti do izključitve možnosti, da gre za PML.

Okužba s humanim papiloma virusom

V okviru zdravljenja s fingolimodom so v obdobju trženja zdravila poročali o okužbah s humanim papiloma virusom (HPV), kar vključuje papilome, displazijo, bradavice in raka, ki ga povzroča HPV (glejte poglavje 4.8). Zaradi imunosupresivnega delovanja fingolimoda je treba o cepljenju proti okužbi s HPV razmisliti pred začetkom zdravljenja s fingolimodom in pri tem upoštevati priporočila za cepljenje. Priporočljivo je izvajati presejanje za odkrivanje raka, vključno s testom Pap, v skladu s standardom oskrbe.

Makularni edem

Pri 0,5 % bolnikov, ki so jemali fingolimod 0,5 mg, so opisovali makularni edem s simptomi motenj vida ali brez njih, do česar je prišlo večinoma v prvih 3-4 mesecih zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Zaradi tega je 3-4 mesece po začetku zdravljenja priporočeno opraviti oftalmološki pregled. Če bolnik kadarkoli v času zdravljenja toži o motnjah vida, mu je treba pregledati očesno ozadje, vključno z makulo.

Pri bolnikih z anamnezo uveitisa in pri tistih s sladkorno boleznijo je tveganje za makularni edem povečano (glejte poglavje 4.8). Fingolimoda niso proučevali pri bolnikih z multiplo sklerozo in s sočasno sladkorno boleznijo. Za bolnike z multiplo sklerozo in s sočasno sladkorno boleznijo ali z anamnezo uveitisa je priporočeno, da opravijo oftalmološki pregled pred začetkom zdravljenja, v času zdravljenja pa hodijo na kontrolne preglede.

Nadaljevanja zdravljenja pri bolnikih z makularnim edemom niso ocenjevali. Če pri bolniku pride do makularnega edema, je priporočena prekinitev zdravljenja z zdravilom Gilenya. Pri odločanju glede ponovne uvedbe zdravljenja po izzvenetju makularnega edema je treba upoštevati možne koristi in tveganja za posameznega bolnika.

Okvara jeter

Pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so prejeli fingolimod, so poročali o zvišanih vrednostih jetrnih encimov, zlasti alanin-aminotransferaze (ALT), pa tudi gama-glutamilttransferaze (GGT) in aspartat-aminotransferaze (AST). Poročali so tudi o nekaj primerih akutne odpovedi jeter, zaradi katere je bila potrebna presaditev jeter, in o klinično pomembni okvari jeter. Znaki okvare jeter, vključno z izrazito zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov v serumu in zvišanimi vrednostmi celokupnega bilirubina, so se pojavili že deset dni po prejemu prvega odmerka, o njih pa so poročali tudi po dolgotrajni uporabi. V kliničnih študijah je do zvišanja vrednosti alanin-aminotransferaze na trikratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) ali več prišlo pri 8,0 % odraslih bolnikov, ki so prejeli fingolimod 0,5 mg, v primerjavi z 1,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Do zvišanja na 5-kratno vrednost ZMN je prišlo pri 1,8 % bolnikov s fingolimodom in pri 0,9 % bolnikov s placebom. V kliničnih študijah so jemanje fingolimoda prekinili, če je zvišanje presežilo 5-kratno vrednost ZMN. Po ponovni uvedbi zdravila je pri nekaterih bolnikih prišlo do ponovnega zvišanja vrednosti jetrnih aminotransferaz, kar potrjuje vzročno povezanost s fingolimodom. V kliničnih študijah je do zvišanja vrednosti aminotransferaz prihajalo kadarkoli med zdravljenjem, v večini primerov pa v prvih 12 mesecih. Vrednosti aminotransferaz v serumu so se normalizirale v približno 2 mesecih po prekinitvi zdravljenja s fingolimodom.

Uporabe fingolimoda niso proučevali pri bolnikih z že prisotno hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) in ti bolniki zdravila ne smejo uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Zaradi imunosupresivnega delovanja fingolimoda je treba pri bolnikih z aktivnim virusnim hepatitisom zdravljenje odložiti do ozdravitve.

Pred začetkom zdravljenja je treba pridobiti nedavne podatke o vrednostih aminotransferaz in bilirubina (v času zadnjih 6 mesecev). Če bolnik nima kliničnih simptomov, je treba koncentracije jetrnih aminotransferaz in bilirubina v serumu določiti po 1, 3, 6, 9 in 12 mesecih zdravljenja in periodično tudi kasneje do preteka 2 mesecev po prekinitvi uporabe zdravila Gilenya. Pri bolnikih, ki nimajo kliničnih simptomov, je v primeru zvišanja vrednosti jetrnih aminotransferaz na več kot 3-kratno, a manj kot 5-kratno vrednost ZMN, brez zvišanja vrednosti bilirubina v serumu potrebno uvesti pogostejše preiskave, vključno z določanjem vrednosti bilirubina in alkalne fosfataze (AF) v serumu, da bi ugotovili, ali se vrednosti še naprej zvišujejo in ali so prisotni drugi vzroki jetrne disfunkcije. Če pride do zvišanja vrednosti jetrnih aminotransferaz na najmanj 5-kratno oziroma najmanj 3-kratno vrednost ZMN skupaj s kakršnimkoli zvišanjem vrednosti bilirubina v serumu, je treba zdravljenje z zdravilom Gilenya prekiniti. S spremljanjem jetrne funkcije je treba nadaljevati. Če se vrednosti v serumu normalizirajo (tudi če je odkrit drug vzrok jetrne disfunkcije), je mogoče zdravilo Gilenya ponovno uvesti na osnovi skrbne presoje razmerja med koristmi in tveganji za bolnika.

Bolnikom, pri katerih pride do simptomov, ki kažejo na jetrno disfunkcijo, na primer do nepojasnjene navzee, bruhanja, bolečin v trebuhu, utrujenosti, anoreksije ali ikterusa in/ali temno obarvanega urina, je treba takoj določiti vrednosti jetrnih encimov in bilirubina ter prekiniti zdravljenje, če izvidi potrdijo pomembno okvaro jeter. Zdravljenja se bolniku ne sme ponovno uvesti, razen če je mogoče potrditi druge vzroke, ki pojasnjujejo znake in simptome okvare jeter.

Čeprav ni podatkov, ki bi pri bolnikih z že prisotno boleznijo jeter potrjevali povečano tveganje za zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije v času jemanja zdravila Gilenya, je pri uporabi zdravila Gilenya pri bolnikih z anamnezo pomembne bolezni jeter potrebna previdnost.

Vpliv na krvni tlak

V klinične študije pred prihodom zdravila Gilenya na trg niso vključevali bolnikov, ki so imeli neurejeno hipertenzijo kljub jemanju zdravil, zato je potrebna posebna pozornost pri bolnikih, ki imajo neurejeno hipertenzijo in jemljejo zdravilo Gilenya.

V kliničnih študijah multiple skleroze je pri bolnikih, ki so prejeli fingolimod 0,5 mg prišlo do zvišanja sistoličnega krvnega tlaka v povprečju za 3 mmHg, diastoličnega krvnega tlaka pa približno za 1 mmHg. Zvišanje krvnega tlaka so prvič opazili približno 1 mesec po začetku zdravljenja, z nadaljevanjem zdravljenja pa se je ohranjalo. V dvoletni, s placebom kontrolirani študiji so med neželenimi učinki poročali o hipertenziji pri 6,5 % bolnikov, ki so prejeli fingolimod 0,5 mg, in pri 3,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Iz tega razloga je treba med zdravljenjem redno meriti krvni tlak.

Vpliv na dihanje

Pri zdravljenju s fingolimodom so opazili rahlo od odmerka odvisno zmanjšanje vrednosti forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi (FEV₁) in difuzijske kapacitete pljuč za ogljikov monoksid (CO). Navedeni vpliv so opazili že v 1. mesecu zdravljenja, kasneje je ostajal stabilen. Pri uporabi zdravila Gilenya pri bolnikih s hudo boleznijo dihal, s pljučno fibrozo ali s kronično obstruktivno pljučno boleznijo je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

V kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila so pri uporabi odmerka 0,5 mg poročali o redkih primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (glejte poglavje 4.8). Simptomi, o katerih so poročali, vključujejo hud glavobol z nenadnim začetkom, navzeo, bruhanje, spremenjeno duševno stanje, motnje vida in epileptične napade. Simptomi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije so običajno reverzibilni, lahko pa se razvijejo v ishemično možgansko kap ali možgansko krvavitev. Če diagnoza ni postavljena pravočasno in se z zdravljenjem ne začne dovolj hitro, lahko pride do trajnih nevroloških posledic. Pri sumu na sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije je treba zdravljenje z zdravilom Gilenya prekiniti.

Predhodno zdravljenje z imunosupresivnimi ali imunomodulatornimi zdravili

Pri bolnikih, ki so na jemanje zdravila Gilenya prešli z zdravljenja s teriflunomidom, dimetil fumaratom ali alemtuzumabom, niso opravili nobenih študij za oceno učinkovitosti in varnosti fingolimoda. Pri prehajanju na zdravilo Gilenya z zdravljenja z drugim zdravilom, ki spreminja potek bolezni, je treba upoštevati razpolovni čas izločanja in način delovanja tega zdravila, da ne bi prišlo do aditivnega delovanja na imunski sistem in da bi hkrati kar najbolj zmanjšali tveganje za reaktivacijo bolezni. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gilenya je priporočljivo pregledati kompletno krvno sliko in se tako prepričati, da je učinek predhodnega zdravila na imunski sistem (torej citopenija) že izzvenel.

Zdravljenje z zdravilom Gilenya je običajno mogoče začeti takoj po prekinitvi zdravljenja z interferonom oziroma z glatiramer acetatom,

Pri prehodu z dimetil fumarata mora biti vmesno obdobje brez zdravljenja dovolj dolgo, da se hemogram normalizira pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gilenya.

Zaradi dolgega razpolovnega časa natalizumaba traja njegovo izločanje iz organizma običajno največ 2-3 mesece po prekinitvi zdravljenja. Tudi teriflunomid se iz plazme izloča počasi. Brez postopka pospešenega izločanja lahko izločanje teriflunomida iz plazme traja od nekaj mesecev do 2 leti. Priporočena je izvedba postopka pospešenega izločanja, ki je za teriflunomid opredeljen v povzetku glavnih značilnosti zdravila, druga možnost pa je vmesno obdobje brez zdravljenja, ki ne sme biti krajše od 3,5 meseca. Pri prehodu bolnikov z zdravljenja z natalizumabom ali teriflunomidom na jemanje zdravila Gilenya je potrebna previdnost zaradi možnosti sočasnega delovanja na imunski sistem.

Alemtuzumab ima izrazit in dolgotrajen imunosupresivni učinek. Dejansko trajanje tega učinka ni znano, zato po zdravljenju z alemtuzumabom ni priporočeno začeti zdravljenja z zdravilom Gilenya, razen če koristi takega zdravljenja nedvomno presegajo tveganja pri posameznem bolniku.

Možnost dolgotrajne sočasne uporabe kortikosteroidov je treba vnaprej skrbno pretehtati.

Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP450

Pri uporabi fingolimoda v kombinaciji z močnimi induktorji CYP450 je potrebna previdnost. Sočasna uporaba s šentjanževko ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Maligne bolezni

Kožni malignomi

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gilenya, so poročali o bazalnoceličnem karcinomu in drugih kožnih tumorjih, med drugim o malignem melanomu, ploščatoceličnem karcinomu, Kaposijevem sarkomu in karcinomu Merklvih celic (glejte poglavje 4.8). Bolnike velja pozorno spremljati glede morebitnega razvoja kožnih sprememb, pregled kože pa je priporočen na začetku zdravljenja in nato vsakih 6 do 12 mesecev po klinični presoji. V primeru suspektne kožne spremembe je treba bolnika napotiti k dermatologu.

Zaradi tveganja za pojav malignih kožnih sprememb je treba bolnike, ki prejemaingo fingolimod, opozoriti, naj se brez zaščite ne izpostavljajo sončni svetlobi. Ti bolniki se sočasno ne smejo zdraviti s fototerapijo z ultravijoličnimi žarki B (UV-B) ali s fotokemoterapijo s PUVA.

Limfomi

V kliničnih študijah in v obdobju trženja so poročali o primerih limfoma. (glejte poglavje 4.8). Poročani neželeni učinki so bili po naravi raznoliki, večinoma je šlo za ne-Hodgkinov limfom, vključno z B-celičnimi in T-celičnimi limfomi. Opažali so primere kožnega T-celičnega limfoma (fungoidne mikoze). Poleg tega so zabeležili tudi smrtni primer virus Epstein-Barr (EBV) pozitivnega B-celičnega limfoma. V primeru suma na limfom je treba uporabo zdravila Gilenya pre kiniti.

Ženske v rodni dobi

Zaradi tveganja za plod je uporaba fingolimoda kontraindicirana v času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Pred začetkom zdravljenja je treba ženske v rodni dobi opozoriti na tveganje, ki ga uporaba fingolimoda pomeni za plod, imeti morajo negativen izvid testa nosečnosti in uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še 2 meseca po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavji 4.3 in 4.6 ter informacije v paketu izobraževalnih gradiv za zdravnike).

Tumefaktivne spremembe

V obdobju trženja zdravila so poročali o redkih primerih tumefaktivnih sprememb, povezanih z zagoni multiple skleroze. V primeru hudih zagonov je treba opraviti MR slikanje za izključitev možnosti, da gre za tumefaktivne spremembe. Možnost prekinitve zdravljenja mora zdravnik pretehtati pri vsakem bolniku posebej in pri tem upoštevati razmerje med koristmi in tveganji pri posameznem bolniku.

Ponovna aktivacija bolezni (povratni učinek) po prekinitvi uporabe fingolimoda

V obdobju trženja zdravila so v redkih primerih opažali hudo poslabšanje bolezni pri nekaterih bolnikih, ki so prenehali uporabljati fingolimod. Tako poslabšanje so praviloma opažali v času 12 tednov po prenehanju jemanja fingolimoda, o njem pa so poročali tudi v času do 24 tednov po prekinitvi uporabe fingolimoda. Pri prenehanju zdravljenja s fingolimodom je zato potrebna previdnost. Če je prekinitev zdravljenja s fingolimodom res potrebna, je treba upoštevati možnost ponovitve izjemno visoke aktivnosti bolezni in bolnike opazovati glede ustreznih znakov in simptomov ter po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje (glejte odstavek "Prekinitev zdravljenja" spodaj).

Prekinitev zdravljenja

Pri odločitvi o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Gilenya je glede na razpolovni čas, ki je potreben za izločanje fingolimoda iz krvnega obtoka, potrebno 6-tedensko obdobje brez zdravljenja (glejte poglavje 5.2). Število limfocitov se pri večini bolnikov postopoma vrne v okvir normalnih vrednosti v roku 1-2 mesecev po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 5.1), pri nekaterih bolnikih pa vračanje k izhodiščnim vrednostim traja precej dlje. Uvedba drugih zdravil v tem obdobju pomeni sočasno izpostavljenost fingolimodu. Pri uporabi imunosupresivov kmalu po prekinitvi jemanja zdravila Gilenya lahko pride do aditivnega učinka na imunski sistem, zato je pri tem potrebna previdnost.

Previdnost je potrebna tudi pri prenehanju zdravljenja s fingolimodom, saj obstaja tveganje za povratni učinek (glejte odstavek "Ponovna aktivacija bolezni (povratni učinek) po prekinitvi uporabe fingolimoda" zgoraj). Če je prekinitev zdravljenja z zdravilom Gilenya res potrebna, je treba bolnike v tem obdobju spremljati in biti pozoren na pojavljanje znakov, ki bi lahko kazali na možnost povratnega učinka.

Vpliv na rezultate seroloških testov

Fingolimod znižuje število limfocitov v krvi tako, da se ti prerazporedijo v sekundarne limfatične organe, zato pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Gilenya, določanja števila limfocitov v periferni krvi ni mogoče uporabljati za oceno stanja posameznih podskupin limfocitov. Zaradi znižanega števila cirkulirajočih limfocitov je za laboratorijske preiskave, ki vključujejo uporabo cirkulirajočih mononuklearnih celic, potrebna večja količina krvi.

Pediatrična populacija

Varnostni profil je pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih in zato opozorila in previdnostni ukrepi za odrasle veljajo tudi za pediatrične bolnike.

Pri predpisovanju zdravila Gilenya pediatričnim bolnikom je treba zlasti paziti na naslednje:

- Pri prejemu prvega odmerka je treba upoštevati previdnostne ukrepe (glejte zgoraj pod naslovom "Bradikardija"). Pri prehodu z odmerjanja 0,25 mg na 0,5 mg dnevno so priporočeni enaki previdnostni ukrepi kot ob prejemu prvega odmerka.
- V kontrolirani pediatrični študiji D2311 so o primerih epileptičnih napadov, tesnobe depresivnega razpoloženja in depresije poročali z večjo pogostnostjo pri bolnikih, ki so prejeli fingolimod, kot pri bolnikih, ki so prejeli interferon beta-1a. Pri tej populacijski podskupini je potrebna previdnost (glejte pod naslovom "Pediatrična populacija" v poglavju 4.8).
- Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gilenya, so opazili izolirano blago zvišanje vrednosti bilirubina.
- Za pediatrične bolnike je priporočeno, da vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje opravijo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gilenya (glejte zgoraj pod naslovom "Okužbe").
- O uporabi zdravila pri otrocih, ki so stari od 10 do 12 let in imajo telesno maso manjšo od 40 kg ali oceno stopnje razvoja po Tannerju manj kot 2, je na voljo zelo malo podatkov (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Pri teh podskupinah je potrebna previdnost, ker je poznavanje uporabe zdravila na osnovi klinične študije zelo omejeno.
- Dolgoročni podatki o varnosti zdravila pri pediatrični populaciji niso na voljo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antineoplastična, imunomodulatorna ali imunosupresivna zdravila

Antineoplastičnih, imunomodulatornih oziroma imunosupresivnih zdravil se ne sme uporabljati sočasno zaradi tveganja za aditivne učinke na imunski sistem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Prav tako je potrebna previdnost pri prehajanju bolnikov z dolgodelujočih zdravil, ki delujejo na imunski sistem, kot so natalizumab, teriflunomid ali mitoksantron (glejte poglavje 4.4). V kliničnih študijah multiple skleroze sočasno kratkotrajno jemanje kortikosteroidov za zdravljenje zagonov ni bilo povezano s povečano pogostnostjo okužb.

Cepljenje

V času zdravljenja z zdravilom Gilenya in do dva meseca po njem je lahko cepljenje manj učinkovito. Pri uporabi živih atenuiranih cepiv obstaja tveganje za okužbo, zato se je uporabi takih cepiv treba izogibati (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Učinkovine, ki povzročajo bradikardijo

Fingolimod so proučevali v kombinaciji z atenololom in diltiazemom. Pri uporabi fingolimoda z atenololom je v študiji medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih na začetku zdravljenja s fingolimodom prišlo do znižanja srčne frekvenca za dodatnih 15 %, medtem ko z diltiazemom do tega ne pride. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta ali druga zdravila, ki lahko znižajo srčno frekvenco, na primer antiaritmike razredov Ia in III, zaviralce kalcijevih kanalčkov (kot sta verapamil ali diltiazem), ivabradin, digoksin, zaviralci holinesteraze ali pilokarpin, naj se zdravljenja z zdravilom Gilenya ne uvaja zaradi možnosti aditivnega delovanja na srčno frekvenco (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če je pri takem bolniku predvideno zdravljenje z zdravilom Gilenya, se je treba posvetovati s kardiologom glede zamenjave navedenih zdravil za druga zdravila, ki ne znižujejo srčne frekvenca, oziroma glede ustreznega spremljanja bolnika ob uvedbi zdravila Gilenya, pri čemer je priporočeno spremljanje bolnika najmanj preko noči, če zdravila, ki znižujejo srčno frekvenco, ni mogoče ukiniti.

Farmakokinetični vpliv drugih učinkovin na fingolimod

Fingolimod se metabolizira pretežno s CYP4F, v njegov metabolizem pa so lahko vpleteni tudi drugi encimi, na primer CYP3A4, zlasti izrazito v primeru močne indukcije CYP3A4. Močni zaviralci transportnih proteinov po vsej verjetnosti ne vplivajo na odstranjevanje fingolimoda. Pri sočasni uporabi fingolimoda in ketokonazola je prišlo do 1,7-kratnega povečanja izpostavljenosti fingolimodu in fingolimodijevemu fosfatu (AUC) zaradi zaviranja CYP4F2. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi učinkovin, ki bi lahko zavirale CYP3A4 (zaviralcev proteaz, azolnih antimikotikov, nekaterih makrolidov, kot sta klaritromicin in telitromicin).

Pri odmerjanju karbamazepina 600 mg dvakrat na dan je v stanju dinamičnega ravnovesja ob sočasni uporabi enkratnega odmerka fingolimoda 2 mg prišlo do zmanjšanja AUC fingolimoda in njegovega metabolita za približno 40 %. V najmanj takem obsegu lahko zmanjšajo AUC fingolimoda in njegovega metabolita tudi drugi močni induktorji encima CYP3A4, na primer rifampicin, fenobarbital, fenitoin, efavirenz in šentjanževka. Ker bi to lahko zmanjšalo učinkovitost, je pri sočasni uporabi navedenih učinkovin potrebna previdnost, sočasna uporaba šentjanževke pa ni priporočena (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetični vpliv fingolimoda na druge učinkovine

Le malo verjetno je, da bi prišlo do interakcij med fingolimodom in učinkovinami, ki se večinoma presnavljajo z encimi CYP450, ali substrati poglavitnih transportnih proteinov.

Sočasna uporaba fingolimoda in ciklosporina ni povzročila nobene spremembe glede izpostavljenosti ciklosporinu ali fingolimodu, tako da fingolimod po vsej verjetnosti ne vpliva na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati CYP3A4.

Sočasna uporaba fingolimoda in peroralnih kontraceptivov (etinilestradiola in levonorgestrela) ni povzročila nobene spremembe glede izpostavljenosti peroralnim kontracepcijskim sredstvom. S peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ki vsebujejo progestogene, niso izvedli interakcijskih študij, vendar fingolimod po vsej verjetnosti ne vpliva na izpostavljenost tem zdravilom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri ženskah

Uporaba fingolimoda je kontraindicirana pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.3). Zato morajo ženske v rodni dobi pred začetkom zdravljenja opraviti test nosečnosti, ki mora biti negativen, ženske pa je treba poučiti o možnosti resnega tveganja za plod. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še 2 meseca po prekinitvi uporabe zdravila Gilenya, saj po prekinitvi zdravljenja traja približno 2 meseca, da se fingolimod izloči iz telesa (glejte poglavje 4.4).

Specifični ukrepi so opisani tudi v paketu izobraževalnih gradiv za zdravnike. Gre za ukrepe, ki jih je treba izvajati pred predpisovanjem fingolimoda bolnicam in med samim zdravljenjem.

Pri prekinitvi zdravljenja s fingolimodom zaradi načrtovanja nosečnosti je treba upoštevati možnost ponovne aktivacije bolezni (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Na osnovi izkušenj pri ljudeh je po podatkih iz obdobja trženja mogoče sklepati, da je uporaba fingolimoda povezana z 2-kratnim povečanjem tveganja za pomembne prirojene nepravilnosti, če se fingolimod jemlje med nosečnostjo, v primerjavi s pogostnostjo teh nepravilnosti, ki jo opažajo v splošni populaciji (2-3 % po podatkih registra EUROCAT).

Najpogosteje so poročali o naslednjih pomembnih razvojnih nepravilnostih:

- prirojene srčne napake, kot so defekt interatrijskega in interventrikularnega septuma ter Fallotova tetralogija
- ledvične nepravilnosti
- mišičnoskeletne nepravilnosti.

O vplivu fingolimoda na potek poroda ni podatkov.

Rezultati študij na živalih so pokazali škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja, med drugim smrt ploda in anomalije organov, zlasti persistenten arteriozni trunkus in defekt interventrikularnega septuma (glejte poglavje 5.3). Poleg tega je znano, da je receptor, na katerega vpliva fingolimod (receptor za sfingozin-1-fosfat) vpleten v nastajanje žilja v času embriogeneze.

Iz navedenih razlogov je uporaba fingolimoda v času nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Z jemanjem fingolimoda je treba prenehati 2 meseca pred načrtovanjem nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Če ženska zanosi v času zdravljenja, mora prekiniti uporabo fingolimoda. Ženske je treba opozoriti na tveganje za škodljive učinke zdravljenja na plod in izvesti ultrazvočne preiskave.

Dojenje

Fingolimod se je med laktacijo izločal v mleko zdravljenih živali (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnosti, da pride do resnih neželenih učinkov fingolimoda na dojene otroke, ženske, ki prejemajo zdravilo Gilenya, ne smejo dojiti.

Plodnost

Podatki iz predkliničnih študij ne kažejo, da bi fingolimod lahko povečal tveganje za zmanjšano plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Fingolimod nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Vendar pa lahko na začetku zdravljenja občasno pride do omotičnosti ali zaspanosti. Ob uvedbi zdravila Gilenya je priporočeno opazovanje bolnikov v obdobju 6 ur (glejte poglavje 4.4 Bradiaritmija).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Najpogostejši neželeni učinki (incidenca $\geq 10\%$) pri odmerku 0,5 mg so bili glavobol (24,5 %), zvišani jetrni encimi (15,2 %), driska (12,6 %), kašelj (12,3 %), gripa (11,4 %), sinusitis (10,9 %) in bolečine v hrbtu (10,0 %).

Seznam neželenih učinkov

Spodaj so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in izhajajo iz izkušenj v obdobju trženja zdravila s spontanim poročanjem ter iz literature.

Pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti:	gripa sinusitis
pogosti:	okužba s herpesvirusom bronhitis kožni lišaj
občasni:	pljučnica
pogostnost neznana:	progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)** kriptokokne okužbe**
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
pogosti:	bazalnocelični karcinom
občasni:	maligni melanom****
redki:	limfom***
	ploščatocelični karcinom****
zelo redki:	Kaposijev sarkom****
pogostnost neznana:	karcinom Merklovih celic***
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
pogosti:	limfopenija levkopenija
občasni:	trombocitopenija
pogostnost neznana:	avtoimunska hemolitična anemija*** periferni edem***
Bolezni imunskega sistema	
pogostnost neznana:	preobčutljivostne reakcije, vključno z izpuščajem, urtikarijo in angioedemom po začetku zdravljenja***
Psihiatrične motnje	
pogosti:	depresija
občasni:	depresivno razpoloženje

Bolezni živčevja	
zelo pogosti:	glavobol
pogosti:	omotičnost migrena
občasni:	epileptični napad
redki:	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)*
pogostnost neznana:	hudo poslabšanje bolezni po prekinitvi uporabe fingolimoda***
Očesne bolezni	
pogosti:	zamegljen vid
občasni:	makularni edem
Srčne bolezni	
pogosti:	bradikardija atrioventrikularni blok
zelo redki:	inverzija vala T****
Žilne bolezni	
pogosti:	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo pogosti:	kašelj
pogosti:	dispneja
Bolezni prebavil	
zelo pogosti:	driska
občasni:	navzea***
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogostnost neznana:	akutna odpoved jeter****
Bolezni kože in podkožja	
pogosti:	ekcem alopecija srbenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
zelo pogosti:	bolečine v hrbtu
pogosti:	mialgija artralgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti:	astenija
Preiskave	
zelo pogosti:	zvišane vrednosti jetrnih encimov (zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze, gama-glutamilttransferaze in aspartat-aminotransferaze)
pogosti:	zmanjšanje telesne mase*** zvišane vrednosti trigliceridov v krvi
občasni:	znižano število nevtrofilcev
<p>* Opredelitev kategorije pogostnosti temelji na oceni, da je bilo fingolimodu v vseh kliničnih študijah skupaj izpostavljenih približno 10.000 bolnikov.</p> <p>** O PML in kriptokoknih okužbah (vključno s primeri kriptokoknega meningitisa) so poročali v okviru izkušenj iz obdobja trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).</p> <p>*** Neželeni učinki iz spontanih poročil in literature.</p> <p>**** Opredelitev kategorije pogostnosti in ocena tveganja temeljita na oceni, da je bilo fingolimodu 0,5 mg v vseh kliničnih študijah skupaj izpostavljenih več kot 24.000 bolnikov.</p>	

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V kliničnih študijah multiple skleroze je bila pri uporabi odmerka 0,5 mg celokupna pogostnost okužb (65,1 %) podobna kot pri uporabi placeba, vendar so bile okužbe spodnjih dihal, zlasti bronhitis in v manjši meri okužba z virusom herpes simpleks in pljučnica, pogostejše pri bolnikih, ki so prejeli fingolimod. O nekaj primerih diseminirane okužbe z virusom herpes simpleks, vključno s smrtnimi primeri, so poročali celo pri uporabi 0,5 mg odmerka.

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih okužb z oportunističnimi patogeni, kot so virusne okužbe (na primer z virusom noric, virusom John Cunningham [virusom JC], ki povzroča progresivno multifokalno levkoencefalopatijo, virusom herpes simpleks), glivične okužbe (na primer s kriptokoki, vključno s kriptokoknim meningitisom) ali bakterijske okužbe (na primer z atipično mikobakterijo), med katerimi so bili tudi smrtni primeri (glejte poglavje 4.4).

V okviru zdravljenja s fingolimodom so v obdobju trženja zdravilaporočali o okužbah s humanim papiloma virusom (HPV), kar vključuje papilome, displazijo, bradavice in raka, ki ga povzroča HPV (glejte poglavje 4.4). Zaradi imunosupresivnega delovanja fingolimoda je treba o cepljenju proti okužbi s HPV razmisliti pred začetkom zdravljenja s fingolimodom in pri tem upoštevati priporočila za cepljenje. Priporočljivo je izvajati presejanje za odkrivanje raka, vključno s testom Pap, v skladu s standardom oskrbe.

Makularni edem

V kliničnih študijah multiple skleroze je do makularnega edema prišlo pri 0,5 % bolnikov, ki so prejeli priporočeni odmerek 0,5 mg in pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli višji odmerek 1,25 mg. Do večine primerov je prišlo v prvih 3-4 mesecih zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih je prišlo do zamegljenega vida ali zmanjšanja vidne ostrine, pri drugih pa ni bilo simptomov, diagnozo so jim postavili pri rutinskem oftalmološkem pregledu. Po prekinitvi zdravljenja se je stanje večinoma spontano izboljšalo ali pa je makularni edem povsem izzvenel. Tveganja za ponovitev bolezni po ponovni uvedbi zdravila niso ovrednotili.

Pri bolnikih z multiplo sklerozo in anamnezo uveitisa je pogostnost makularnega edema večja (v 17 % pri bolnikih z anamnezo uveitisa v primerjavi z 0,6 % pri bolnikih brez anamneze uveitisa). Zdravila Gilenya niso proučevali pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki imajo tudi sladkorno bolezen, pri kateri je tveganje za makularni edem povečano (glejte poglavje 4.4). V kliničnih študijah bolnikov po presaditvi ledvic, v katero so bili vključeni bolniki s sladkorno boleznijo, je zdravljenje z odmerkoma 2,5 mg in 5 mg fingolimoda povzročilo, da se je pogostnost makularnega edema dvakrat povečala.

Bradikardija

Uvedba zdravljenja povzroči prehodno znižanje srčne frekvence, lahko pa je povezana tudi z upočasnitvijo atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah multiple skleroze so pri jemanju fingolimoda 0,5 mg opazili največje znižanje srčne frekvence v obdobju 6 ur po začetku zdravljenja, pri čemer se je povprečna srčna frekvenca znižala za 12-13 utripov na minuto. Pri bolnikih, ki so jemali fingolimod 0,5 mg, so le redko opazili srčno frekvenco pod 40 utripov na minuto pri odraslih oziroma pod 50 utripov na minuto pri pediatričnih bolnikih. Povprečje srčne frekvence se je vrnilo na vrednost blizu izhodiščne v roku 1 meseca kroničnega zdravljenja. Bradikardija je bila večinoma brez simptomov, pri nekaj bolnikih pa je prišlo do blagih do zmernih simptomov, med drugim do hipotenzije, omotičnosti, utrujenosti in/ali palpitacij. Navedeni simptomi so izzveneli v prvih 24 urah po začetku zdravljenja (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

V kliničnih študijah multiple skleroze so po začetku zdravljenja ugotovili atrioventrikularni blok prve stopnje (podaljšan interval PR na EKG posnetku) pri odraslih in pediatričnih bolnikih. V kliničnih študijah pri odraslih se je pojavil pri 4,7 % bolnikov, ki so prejeli fingolimod 0,5 mg, pri 2,8 % bolnikov, ki so intramuskularno prejeli interferon beta-1a in pri 1,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Atrioventrikularni blok druge stopnje so ugotovili pri manj kot 0,2 % odraslih bolnikov, ki so prejeli fingolimod 0,5 mg. Posamezna poročila iz obdobja trženja zdravila opisujejo pojavljanje prehodnega kompletnega atrioventrikularnega bloka, ki je spontano izzvenel in do katerega je prišlo v obdobju 6-urnega opazovanja bolnika po prejemu prvega odmerka zdravila Gilenya. Bolniki so spontano okrevali. Prevodne motnje, ki so jih opažali tako v kliničnem preskušanju kot v obdobju trženja zdravila, so bile praviloma prehodne in brez simptomov, izzvenele pa so v prvih 24 urah po začetku zdravljenja. Posebno zdravljenje pri večini bolnikov sicer ni bilo potrebno, en bolnik, ki je prejel fingolimod 0,5 mg, pa je zaradi asimptomatskega atrioventrikularnega bloka druge stopnje tipa Mobitz I prejel izoprenalin.

V obdobju trženja zdravila je prišlo do posameznih primerov zapletov z zakasnjanim začetkom, ki so se pojavili v času 24 ur po prejemu prvega odmerka, med drugim do prehodne asistolije in nepojasnjene smrti. V navedenih primerih so bile vpletene tudi sočasna uporaba drugih zdravil in/ali že prej prisotne bolezni. Povezanost takih dogodkov z zdravilom Gilenya ni zanesljivo opredeljena.

Krvni tlak

V kliničnih študijah multiple skleroze je bil odmerek 0,5 mg fingolimoda povezan s povprečnim zvišanjem sistoličnega krvnega tlaka za približno 3 mmHg, diastoličnega pa za približno 1 mmHg, in sicer približno 1 mesec po začetku zdravljenja. Ob nadaljevanju zdravljenja je tudi krvni tlak ostal zvišan. O hipertenziji so poročali pri 6,5 % bolnikov, ki so prejeli fingolimod 0,5 mg, in pri 3,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih hipertenzije, ki lahko zahtevajo zdravljenje z antihipertenzivom ali prekinitve zdravljenja z zdravilom Gilenya in do katerih je prišlo v prvem mesecu po začetku zdravljenja ali na prvi dan zdravljenja (glejte tudi poglavje 4.4, Vpliv na krvni tlak).

Jetrna funkcija

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z multiplo sklerozo, ki so prejeli zdravilo Gilenya, so poročali o zvišanju vrednosti jetrnih encimov. V kliničnih študijah je pri 8,0 % odraslih bolnikov, ki so prejeli fingolimod 0,5 mg, prišlo do asimptomatskega zvišanja vrednosti alanin-aminotransferaze v serumu na $\geq 3x$ ZMN (zgornjo mejo normalnih vrednosti), pri 1,8 % takih bolnikov pa je prišlo do tovrstnega zvišanja na $\geq 5x$ ZMN. Pri nekaterih bolnikih je po ponovni uvedbi zdravila spet prišlo do zvišanja vrednosti jetrnih aminotransferaz, kar govori v prid povezave z zdravilom. V kliničnih študijah je do zvišanja vrednosti aminotransferaz prihajalo kadarkoli med zdravljenjem, v večini primerov pa v prvih 12 mesecih. Ravni alanin -aminotransferaze v serumu so se vrstile na normalne v približno 2 mesecih po prekinitvi zdravljenja. Pri manjšem številu bolnikov (N=10 z odmerkom 1,25 mg, N=2 z odmerkom 0,5 mg), pri katerih je prišlo do zvišanja vrednosti alanin-aminotransferaze na $\geq 5x$ ZMN in ki so nadaljevali z jemanjem fingolimoda, so se vrednosti alanin-aminotransferaze vrstile na normalne v približno 5 mesecih (glejte tudi poglavje 4.4 Jetrna funkcija).

Bolezni živčevja

V kliničnih študijah je pri bolnikih, ki so prejeli višje odmerke fingolimoda (1,25 ali 5,0 mg), v redkih primerih prišlo do zapletov, ki so vključevali živčevje, vključno z ishemično in hemoragično možgansko kapjo in atipičnimi nevrološkimi motnjami, kot so akutnemu diseminiranemu encefalomielitisu podobni dogodki.

Pri uporabi fingolimoda v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila so poročali o primerih epileptičnih napadov, kar vključuje epileptični status.

Žilne bolezni

Pri bolnikih, ki so prejeli višje odmerke fingolimoda (1,25 mg), je v redkih primerih prišlo do periferne arterijske okluzivne bolezni.

Dihala

Pri zdravljenju z zdravilom Gilenya so opazili rahlo od odmerka odvisno zmanjšanje vrednosti forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi (FEV₁) in difuzijske kapacitete pljuč (DLCO). Zmanjšanje navedenih vrednosti se je začelo v prvem mesecu zdravljenja in je nato ostalo stabilno. Po 24 mesecih zdravljenja je bilo zmanjšanje od izhodiščne vrednosti v odstotkih predvidene vrednosti FEV₁ 2,7 % pri jemanju fingolimoda 0,5 mg in 1,2 % pri jemanju placeba, to zmanjšanje pa je po prekinitvi zdravljenja izzvenelo. Zmanjšanje difuzijske kapacitete pljuč je bilo po 24 mesecih zdravljenja 3,3 % pri jemanju fingolimoda 0,5 mg in 2,7 % pri jemanju placeba (glejte tudi poglavje 4.4, Vpliv na dihanje)

Limfomi

V obeh kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila je prišlo do primerov limfoma različnih vrst, med katerimi je bil tudi smrtni primer virus Epstein-Barr (EBV) pozitivnega B-celičnega limfoma. V kliničnih študijah je bila pogostnost primerov ne-Hodgkinovega limfoma (B-celičnega in T-celičnega) večja od njihove pričakovane pogostnosti v splošni populaciji. V obdobju trženja zdravila so poročali tudi o nekaj primerih T-celičnega limfoma, kar vključuje primere kožnega T-celičnega limfoma (fungoidne mikoze) (glejte tudi poglavje 4.4 Maligne bolezni).

Hemofagocitni sindrom

Pri bolnikih, ki so prejeli fingolimod, so v povezavi z okužbo poročali o zelo redkih primerih hemofagocitnega sindroma s smrtnim izidom. Hemofagocitni sindrom je redka bolezen, ki so jo opisovali v povezavi z okužbami, zaviranjem imunosti in več različnimi avtoimunskimi boleznimi.

Pediatrična populacija

V kontrolirani pediatrični študiji D2311 (glejte poglavje 5.1) je bil varnostni profil pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do manj kot 18 let), ki so prejeli fingolimod 0,25 mg ali 0,5 mg enkrat na dan v celoti podoben varnostnemu profilu, ki so ga opazili pri odraslih bolnikih, so pa v tej študiji opazili več nevroloških in psihiatričnih motenj. Pri tej podskupini je potrebna previdnost, ker je poznavanje uporabe zdravila na osnovi klinične študije zelo omejeno.

V pediatrični študiji so o primerih epileptičnih napadov poročali pri 5,6 % bolnikov, ki so prejeli fingolimod, in pri 0,9 % bolnikov, ki so prejeli interferon beta-1a.

Znano je, da se depresija in tesnoba pogosteje pojavljata v populaciji bolnikov z multiplo sklerozo. O depresiji in tesnobi so poročali tudi pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli fingolimod.

Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli fingolimod, so opazili izolirano blago zvišanje vrednosti bilirubina.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravi odrasli prostovoljci so dobro prenašali posamezne odmerke, ki so do 80-krat presegali priporočeni odmerek (0,5 mg). Pri odmerku 40 mg je 5 od 6 preiskovancev opisalo blag občutek stiskanja v prsnem košu oziroma nelagodje, kar se je klinično ujemalo z majhno odzivnostjo dihalnih poti.

Fingolimod lahko po začetku zdravljenja sproži bradikardijo. Srčna frekvenca se začne zniževati v eni uri po prejemu prvega odmerka in se najhitreje znižuje prvih 6 ur. Zdravilo Gilenya deluje negativno kronotropno tudi po prvih 6 urah, vendar v nadaljnjih dneh zdravljenja ta učinek postopoma slabi (za podrobne podatke glejte poglavje 4.4). Poročali so o upočasnitvi atrioventrikularnega prevajanja, kar vključuje tudi posamezna poročila o pojavljanju prehodnega kompletnega atrioventrikularnega bloka, ki spontano izzveni (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če do prevelikega odmerjanja pride pri prvi izpostavljenosti zdravilu Gilenya, je pomembno bolniku najmanj prvih 6 ur po odmerjanju neprekinjeno spremljati EKG (v realnem času) in vsako uro meriti srčno frekvenco in krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

Poleg tega je v primeru, da je srčna frekvenca po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto pri odraslih oziroma nižja od 55 utripov na minuto pri pediatričnih bolnikih, ki so stari 12 let ali več, ali nižja od 60 utripov na minuto pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 10 do manj kot 12 let, ali posnetek EKG v obdobju 6 ur po prvem odmerku kaže, da prišlo do atrioventrikularnega bloka druge ali višje stopnje ali da traja interval QTc ≥ 500 msec, spremljanje bolnika treba podaljšati najmanj preko noči in dokler ugotovljene motnje ne izzvenijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika najmanj preko noči.

Fingolimoda ni mogoče odstraniti iz telesa niti z dializo niti z izmenjavo plazme.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA27

Mehanizem delovanja

Fingolimod je modulator receptorja za sfingozin-1-fosfat. Fingolimod se metabolizira s pomočjo sfingozin-kinaze v aktiven metabolit fingolimodijev fosfat. Fingolimodijev fosfat se v nizkih nanomolarnih koncentracijah veže na receptor 1 za sfingozin-1-fosfat (S1P), ki je na limfocitih, in z lahkoto prehaja krvno-možgansko pregrado ter se veže na receptor 1 za S1P, ki je na živčnih celicah v centralnem živčnem sistemu (CŽS). Fingolimodijev fosfat deluje kot funkcionalni antagonist receptorjev S1P na limfocitih in tako zavira sposobnost limfocitov, da izstopijo iz bezgavk, kar povzroči prerazporeditev limfocitov in ne znižanja njihovega števila. Študije na živalih so pokazale, da se zaradi navedene prerazporeditve zmanjša infiltracija patogenih limfocitov, vključno s Th 17 celicami vnetnega odziva, v CŽS, kjer so sicer vpleteni v procese vnetja živcev in poškodb živčnega tkiva. Rezultati študij na živalih in poskusov *in vitro* kažejo, da bi lahko deloval tudi prek interakcije z receptorji S1P na živčnih celicah.

Farmakodinamični učinki

V 4-6 urah po prvem odmerku 0,5 mg fingolimoda se število limfocitov v periferni krvi zniža na približno 75 % izhodiščne vrednosti. Z nadaljevanjem vsakodnevnega odmerjanja se število limfocitov znižuje še nadaljnja dva tedna in doseže najnižje število približno 500 celic/mikroliter ali približno 30 % izhodiščne vrednosti. Pri osemnajstih odstotkih bolnikov je najnižje število limfocitov najmanj enkrat doseglo vrednost pod 200 celic/mikroliter. Pri kroničnem vsakodnevnem odmerjanju ostaja število limfocitov znižano. Večina limfocitov T in B praviloma potuje skozi limfatične organe in fingolimod deluje predvsem na te celice. Približno 15-20 % limfocitov T ima fenotip efektorskih spominskih celic, ki so pomembne za periferni imunski nadzor. Ta podskupina limfocitov praviloma ne potuje v limfatične organe, zato fingolimod nanjo ne deluje. V nekaj dneh po prekinitvi zdravljenja s fingolimodom se pokaže zvišanje števila perifernih limfocitov, normalno število pa limfociti praviloma dosežejo v enem do dveh mesecih. Kronično odmerjanje fingolimoda povzroča blago znižanje števila nevtrofilcev na približno 80 % izhodiščne vrednosti. Na monocite fingolimod ne vpliva.

Na začetku zdravljenja fingolimod povzroča prehodno znižanje srčne frekvence in upočasnitev atrioventrikularnega prevajanja (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Do največjega znižanja srčne frekvence pride v 6 urah po odmerjanju, pri čemer v prvem dnevu pride do 70 % negativnega kronotropnega učinka. Z nadaljevanjem uporabe se srčna frekvenca vrne na izhodiščno vrednost v enem mesecu. Znižano srčno frekvenco zaradi fingolimoda je mogoče uravnati s parenteralnimi odmerki atropina ali izoprenalina. Pokazalo se je, da ima tudi inhaliranje salmeterola zmeren pozitiven kronotropni učinek. Na začetku zdravljenja s fingolimodom pogosteje pride do prezgodnjih atrijskih kontrakcij, ne poveča pa se pogostnost atrijske fibrilacije/undulacije, ventrikularnih aritmij ali ektopičnih utripov. Zdravljenje s fingolimodom ne zmanjšuje minutnega volumna srca. Tudi na odziv srca na avtonomno živčevje, vključno z dnevnim nihanjem srčne frekvence in z odzivom na obremenitev, zdravljenje s fingolimodom ne vpliva.

Pri teh učinkih bi bil deloma lahko vpleten receptor 4 za sfingozin-1-fosfat (S1P4), ki pa med receptorji ni najpomembnejši za znižanje števila limfocitov (limfocitno deplecijo). Mehanizem delovanja v smislu bradikardije in vazokonstrikcije so proučevali tudi *in vitro* na budrah in na izolirani kunčji aorti in koronarni arteriji. Ugotovili so, da bi bradikardijo lahko posredovala predvsem aktivacija navznoter usmerjevalnega kalijevega kanalčka (*inward-rectifying potassium channel*, IKACH) ali z G-proteinom aktiviranega navznoter usmerjevalnega kalijevega kanalčka (*G-protein activated inwardly rectifying K⁺ channel*, GIRK), vazokonstrikcija pa bi bila lahko posredovana z Rho kinazo in mehanizmom, ki je odvisen od kalcija.

Zdravljenje z enkratnimi ali večkratnimi odmerki 0,5 in 1,25 mg fingolimoda v dveh tednih ne povzroča merljivega povečanja upora v dihalnih poteh, izmerjenega s FEV₁, in forsiranim ekspiratornim pretokom (FEF) 25-75. Enkratni odmerki fingolimoda ≥ 5 mg (10-krat višji od priporočenega odmerka) pa so povezani z od odmerka odvisnim povečanjem upora v dihalnih poteh. Zdravljenje z večkratnimi odmerki 0,5, 1,25 mg ali 5 mg fingolimoda ne povzroči motenj oksigenacije oziroma desaturacije kisika med obremenitvijo ali povečane odzivnosti dihalnih poti na metaholin. Osebe, ki se zdravijo s fingolimodom imajo normalen bronhodilatatorni odziv na inhalacijske agoniste adrenergičnih receptorjev beta.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost fingolimoda pri odraslih bolnikih z recidivno remitentno multiplo sklerozo (RRMS) so dokazali v dveh študijah, v katerih so vrednotili odmerjanje 0,5 mg in 1,25 mg fingolimoda enkrat na dan. V obe študiji so vključili odrasle bolnike, ki so imeli v predhodnih 2 letih ≥ 2 zagona ali v predhodnem letu ≥ 1 zagon. Na razširjeni lestvici statusa invalidnosti (Expanded Disability Status Score - EDSS) so dosegli od 0 do 5,5 točk. Tretjo študijo, ki je bila usmerjena na enako populacijo odraslih bolnikov, so zaključili po registraciji zdravila Gilenya.

Študija D2301 (FREEDOMS) je bila 2-letna randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija faze III s 1.272 bolniki (425 jih je prejelo odmerek 0,5 mg, 429 odmerek 1,25 mg, 418 pa placebo). Mediane vrednosti izhodiščnih lastnosti bolnikov so bile: starost 37 let, trajanje bolezni 6,7 let in povprečna ocena na lestvici EDSS 2,0. Rezultati so prikazani v preglednici 1. Pri nobenem od ciljev opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med odmerkoma 0,5 mg in 1,25 mg.

Preglednica 1 Študija D2301 (FREEDOMS): povzetek rezultatov

	fingolimod 0,5 mg	placebo
Klinični cilji opazovanja		
pogostnost zagonov, preračunana na eno leto (primarni cilj opazovanja)	0,18**	0,40
odstotek bolnikov, ki po 24 mesecih niso imeli nobenega zagona	70 %**	46 %
delež bolnikov z napredovanjem invalidnosti, ugotovljenim po 3 mesecih † razmerje tveganj (95-odstotni IZ)	17 % 0,70 (0,52, 0,96)*	24 %
Cilji opazovanja pri slikanju z MR		
mediana števila novih ali povečanih lezij T2 v 24 mesecih	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
mediana (povprečno) števila lezij po okrepitvi z gadolinijem (Gd) po 24 mesecih	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
mediana odstotne spremembe prostornine možganov v 24 mesecih	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† napredovanje invalidnosti, opredeljeno s poslabšanjem na lestvici EDSS za 1 točko, ugotovljeno po 3 mesecih ** p<0,001, *p<0,05 v primerjavi s placebom Vse analize kliničnih ciljev opazovanja temeljijo na podatkih bolnikov z namenom zdravljenja (intent-to-treat). V analize izvidov MR slikanja so vključeni za oceno primerni podatki.		

Bolniki, ki so zaključili 24-mesečno osnovno študijo FREEDOMS, so lahko vstopili v podaljšanje študije (D2301E1) s slepim odmerjanjem (s prikrito višino odmerka), v katerem so prejeli fingolimod. Skupno je v študijo vstopilo 920 bolnikov (331 jih je nadaljevalo z odmerkom 0,5 mg, 289 z odmerkom 1,25 mg, 155 jih je prešlo z uporabe placeba na 0,5 mg fingolimoda in 145 jih je prešlo s placeba na odmerek 1,25 mg fingolimoda). Po 12 mesecih (po 36 mesecih zdravljenja) je v študiji še vedno sodelovalo 856 (93 %) bolnikov. Med 24. in 36. mesecem je bila pri bolnikih, ki so v glavni študiji prejeli odmerek 0,5 mg fingolimoda in nadaljevali s tem odmerkom, pogostnost zagonov, preračunana na eno leto, 0,17 (v osnovni študiji 0,21). Pri bolnikih, ki so prešli z uporabe placeba na odmerek 0,5 mg fingolimoda, je bila pogostnost zagonov, preračunana na eno leto, 0,22 (v osnovni študiji 0,42).

Rezultati so bili podobni v ponovitveni 2-letni randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji faze III s fingolimodom pri 1.083 bolnikih z recidivno remitentno multiplo sklerozo (358 jih je prejelo odmerek 0,5 mg, 370 odmerkov 1,25 mg, 355 pa placebo) (študija D2309; FREEDOMS 2). Mediane vrednosti izhodiščnih lastnosti bolnikov so bile: starost 41 let, trajanje bolezni 8,9 let in povprečna ocena na lestvici EDSS 2,5.

Preglednica 2 Študija D2309 (FREEDOMS 2): povzetek rezultatov

	fingolimod 0,5 mg	placebo
Klinični cilji opazovanja		
pogostost zagonov, preračunana na eno leto (primarni cilj opazovanja)	0,21**	0,40
odstotek bolnikov, ki po 24 mesecih niso imeli nobenega zagona	71,5 %**	52,7 %
delež bolnikov z napredovanjem invalidnosti, ugotovljenim po 3 mesecih † razmerje tveganj (95-odstotni IZ)	25 % 0,83 (0,61, 1,12)	29 %
Cilji opazovanja pri slikanju z MR		
mediana (povprečje) števila novih ali povečanih lezij T2 v 24 mesecih	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
mediana (povprečje) števila lezij po okrepitevi z gadolinijem (Gd) po 24 mesecih	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
mediana (povprečje) odstotne spremembe prostornine možganov v 24 mesecih	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† napredovanje invalidnosti, opredeljeno s poslabšanjem na lestvici EDSS za 1 točko, ugotovljeno po 3 mesecih ** p<0,001 v primerjavi s placebom Vse analize kliničnih ciljev opazovanja temeljijo na podatkih bolnikov z namenom zdravljenja (intent-to-treat). V analize izvidov MR slikanja so vključeni za oceno primerni podatki.		

Študija D2302 (TRANSFORMS) je bila enoletna randomizirana, dvojno slepa, dvojno prikrita, aktivno kontrolirana (z interferonom beta-1a) študija faze III s 1.280 bolniki (429 jih je prejelo odmerek 0,5 mg, 420 odmerkov 1,25 mg in 431 interferon beta-1a z intramuskularno injekcijo enkrat na teden 30 mikrogramov). Mediane vrednosti izhodiščnih lastnosti bolnikov so bile: starost 36 let, trajanje bolezni 5,9 let, ocena na lestvici EDSS 2,0. Rezultati študije so prikazani v preglednici 3. Pri nobenem od ciljev opazovanja ni bilo statistično značilnih razlik med odmerkoma 0,5 mg in 1,25 mg.

Preglednica 3 Študija D2302 (TRANSFORMS): povzetek rezultatov

	 fingolimod 0,5 mg	interferon beta- 1a, 30 µg
Klinični cilji opazovanja		
pogostost zagonov, preračunana na eno leto (primarni cilj opazovanja)	0,16**	0,33
odstotek bolnikov, ki po 12 mesecih niso imeli nobenega zagona	83 %**	71 %
delež bolnikov z napredovanjem invalidnosti, ugotovljenim po 3 mesecih † razmerje tveganj (95-odstotni IZ)	6 % 0,71 (0,42, 1,21)	8 %
Cilji opazovanja pri slikanju z MR		
mediana števila novih ali povečanih lezij T2 v 12 mesecih	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
mediana števila lezij po okrepitvi z gadolinijem (Gd) po 12 mesecih	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
mediana odstotne spremembe prostornine možganov v 12 mesecih	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† napredovanje invalidnosti, opredeljeno s poslabšanjem na lestvici EDSS za 1 točko, ugotovljeno po 3 mesecih * p<0,01, ** p<0,001 v primerjavi z interferonom beta-1a Vse analize kliničnih ciljev opazovanja temeljijo na podatkih bolnikov z namenom zdravljenja (intent-to-treat). V analize izvidov MR slikanja so vključeni za oceno primerni podatki.		

Bolniki, ki so zaključili 12-mesečno osnovno študijo TRANSFORMS, so lahko vstopili v podaljšanje študije (D2302E1) s slepim odmerjanjem (s prikrito višino odmerka), v katerem so prejeli fingolimod. Skupno je v študijo vstopilo 1.030 bolnikov, vendar 3 od teh bolnikov niso prejeli zdravila (356 jih je nadaljevalo z odmerkom 0,5 mg, 330 z odmerkom 1,25 mg, 167 jih je prešlo z uporabe interferona beta-1a na 0,5 mg fingolimoda in 174 z uporabe interferona beta-1a na 1,25 mg fingolimoda). Po 12 mesecih (po 24 mesecih zdravljenja) je v študiji še vedno sodelovalo 882 (86 %) bolnikov. Med 12. in 24. mesecem je bila pri bolnikih, ki so v glavni študiji prejeli odmerek 0,5 mg fingolimoda in nadaljevali s tem odmerkom, pogostnost zagonov, preračunana na eno leto, 0,20 (v osnovni študiji 0,19). Pri bolnikih, ki so prešli z uporabe interferona beta-1a na odmerek 0,5 mg fingolimoda, je bila pogostnost zagonov, preračunana na eno leto 0,33 (v osnovni študiji 0,48).

Združeni rezultati študij D2301 in D2302 so enotno in s statistično značilnostjo pokazali zmanjšanje na leto preračunane pogostnosti zagonov v primerjavi z uporabo primerjalnega zdravila oziroma placeba, in sicer v podskupinah po spolu, starosti, predhodnem zdravljenju multiple skleroze, aktivnosti bolezni in stopnji invalidnosti ob izhodišču.

Nadaljnje analize podatkov iz kliničnih študij so pokazale take učinke zdravljenja tudi pri podskupinah bolnikov z zelo aktivno recidivno-remitentno multiplo sklerozo.

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost odmerjanja fingolimoda 0,25 mg ali 0,5 mg enkrat na dan (odmerek je bil določen na osnovi telesne mase in meritev izpostavljenosti zdravilu) so ugotavljali pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari od 10 do manj kot 18 let in so imeli recidivno-remitentno multiplo sklerozo.

Študija D2311 (PARADIGMS) je bila dvojno slepa, dvojno prikrita, aktivno kontrolirana študija s prilagodljivim trajanjem sodelovanja do 24 mesecev, vključevala pa je 215 bolnikov v starosti od 10 do manj kot 18 let (n=107 jih je prejelo fingolimod, 108 pa interferon beta-1a v odmerku 30 µg z intramuskularno injekcijo enkrat na teden).

Mediane vrednosti izhodiščnih lastnosti bolnikov so bile: starost 16 let, mediano trajanje bolezni 1,5 let, ocena na lestvici EDSS 1,5. Večina bolnikov je imela oceno stopnje razvoja po Tannerju 2 ali več (94,4 %) in telesno maso več kot 40 kg (95,3 %). Skupno je osnovni del študije s prejetjem študijskega zdravila zaključilo 180 (84 %) bolnikov (n=99 [92,5 %] jih je prejelo fingolimod, 81 [75 %] pa interferon beta-1a). Rezultati izidov zdravljenja so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4 Študija D2311 (PARADIGMS): povzetek rezultatov

	fingolimod 0,25 mg ali 0,5 mg	interferon beta-1a 30 µg
Klinični cilji opazovanja	N=107	N=107 [#]
pogostost zagonov, preračunana na eno leto (primarni cilj opazovanja)	0,122**	0,675
odstotek bolnikov, ki po 24 mesecih niso imeli nobenega zagona	85,7**	38,8
Cilji opazovanja pri slikanju z MR		
na eno leto preračunana stopnja števila novih ali povečanih lezij T2	n=106	n=102
prilagojeno povprečje	4,393**	9,269
število lezij T1 po okrepitvi z gadolinijem na posnetek do največ 24. meseca	n=106	n=101
prilagojeno povprečje	0,436**	1,282
na eno leto preračunana stopnja atrofije možganov od izhodišča do največ 24. meseca	n=96	n=89
povprečje po metodi najmanjših kvadratov	-0,48*	-0,80
#	En bolnik, ki je bil randomiziran na prejetje interferona beta-1a z intramuskularno injekcijo, ni mogel požirati dvojno prikrita zdravila in je prekinil sodelovanje v študiji. Podatki tega bolnika niso vključeni v set podatkov za celotno analizo in oceno varnosti (<i>full analysis and safety set</i>).	
*	p<0,05, ** p<0,001 za primerjavo z uporabo interferona beta-1a	
	Vse analize kliničnih ciljev opazovanja temeljijo na setu podatkov za celotno analizo (<i>full analysis set</i>).	

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične podatke so pridobivali pri zdravih odraslih prostovoljcih, pri odraslih bolnikih po presaditvi ledvic in pri odraslih bolnikih z multiplo sklerozo.

Farmakološko aktiven metabolit, ki je odgovoren za učinkovitost, je fingolimodijev fosfat.

Absorpcija

Fingolimod se absorbira počasi (t_{max} je 12-16 ur) in obsežno ($v \geq 85\%$). Navidezna absolutna peroralna biološka uporabnost je 93-odstotna (95-odstotni interval zaupanja: 79-111 %). Pri odmerjanju enkrat na dan pride do koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja v 1 do 2 mesecih, koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pa so približno 10-krat višje kot po prvem odmerku.

Uživanje hrane ne vpliva na C_{max} ali na izpostavljenost (AUC) fingolimodu. C_{max} fingolimodijevega fosfata je bila nekoliko znižana (za 34 %), njegova AUC pa se ni spremenila, zato je mogoče zdravilo Gilenya jemati ne glede na uživanje hrane (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Fingolimod se v veliki meri razporedi v eritrocite, in sicer z deležem 86 %. Krvne celice v manjši meri privzemajo fingolimodijev fosfat (<17 %). Fingolimod in fingolimodijev fosfat se v veliki meri vežeta na proteine (>99 %).

Fingolimod se obsežno porazdeli po tkivih v telesu z volumnom porazdelitve približno 1.200 ± 260 litrov. Študija na štirih zdravih prostovoljcih, ki so prejeli enkratni intravenski odmerek radioaktivno označenega analoga fingolimoda, je pokazala, da fingolimod prehaja v možgane. V študiji, opravljeni na 13-ih moških prostovoljcih z multiplo sklerozo, ki so prejeli 0,5 mg fingolimoda na dan, je bila povprečna vrednost fingolimoda (in fingolimodijevega fosfata) v semenski tekočini v stanju dinamičnega ravnovesja približno 10.000-krat nižja od peroralno zaužitega odmerka (0,5 mg).

Biotransformacija

Pri ljudeh se fingolimod z reverzibilno stereoselektivno fosforilacijo pretvori v farmakološko aktivni S-enantiomer fingolimodijevega fosfata. Fingolimod se izloča z oksidativno biotransformacijo, ki jo katalizira pretežno izoencim CYP4F2 in verjetno ostali izoencimi, nato pa z degradacijo kot pri maščobnih kislinah na neaktivne metabolite. Opazili so tvorbo farmakološko neaktivnih nepolarnih ceramidnih analogov fingolimoda. Ugotovili so, da je glavni encim, ki sodeluje pri metabolizmu fingolimoda, bodisi CYP4F2, bodisi CYP3A4.

Po enem samem peroralnem odmerku s C^{14} označenega fingolimoda so najbolj pomembne s fingolimodom povezane sestavine v krvi, sodeč po njihovem deležu pri AUC po 34 dneh po odmerjanju v celoti radioaktivno označenih sestavin: sam fingolimod (23 %), fingolimodijev fosfat (10 %) in neaktivni metaboliti (M3 metabolit s karboksilno kislino (8 %), M29 ceramidni metabolit (9 %) in M30 ceramidni metabolit (7 %)).

Izločanje

Očistek fingolimoda iz krvi je $6,3 \pm 2,3$ l/h, povprečen navidezni končni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je 6-9 dni. V zadnji fazi izločanja se koncentraciji fingolimoda in fingolimodijevega fosfata znižujeta enako hitro, tako da imata spojini podobna razpolovna časa.

Po peroralnem odmerjanju se približno 81 % odmerka počasi izloča z urinom v obliki neaktivnih metabolitov. Fingolimod in fingolimodijev fosfat se ne izločata nespremenjena z urinom, sta pa glavni sestavini tistega dela odmerka, ki se izloči z blatom, pri čemer znaša količina vsake od njiju manj kot 2,5 % odmerka. Po 34 dneh je mogoče prestreči 89 % danega odmerka.

Linearnost

Po večkratnih odmerkih 0,5 mg ali 1,25 mg enkrat dnevno se koncentraciji fingolimoda in fingolimodijevega fosfata zvišujeta na videz sorazmerno z višino odmerka.

Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov

Spol, narodnost in okvara ledvic

Farmakokinetične lastnosti fingolimoda in fingolimodijevega fosfata se ne razlikujejo med moškimi in ženskami, med bolniki različnega etničnega izvora ali pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A, B ali C) niso opazili sprememb C_{max} fingolimoda, AUC pa se je povečala za 12 %, 44 % oziroma 103 %. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) se je C_{max} fingolimodijevega fosfata znižala za 22 %, AUC pa se ni bistveno spremenila. Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter farmakokinetike fingolimodijevega fosfata niso ocenjevali. Pri bolnikih z blago okvaro jeter ostane navidezni razpolovni čas izločanja nespremenjen, pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter pa se podaljša za približno 50 %.

Bolniki s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) ne smejo uporabljati fingolimoda (glejte poglavje 4.3). Pri uvajanju fingolimoda bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Starejša populacija

Obseg kliničnih izkušenj in farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, je omejen. Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, je pri uporabi zdravila Gilenya potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih (starih 10 let ali več) se koncentracija fingolimodijevega fosfata zvišuje na videz sorazmerno z višino odmerka v odmernem okviru med 0,25 mg in 0,5 mg.

Pri odmerjanju 0,25 mg ali 0,5 mg fingolimoda na dan je koncentracija fingolimodijevega fosfata v stanju dinamičnega ravnovesja pri pediatričnih bolnikih (starih 10 let ali več) približno 25 % nižja kot koncentracija pri odraslih bolnikih, ki prejemajo fingolimod 0,5 mg enkrat na dan.

Za pediatrične bolnike, ki so stari manj kot 10 let, ni na voljo nobenih podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične varnostne lastnosti fingolimoda so ocenjevali pri miših, podganah, psih in opicah. V 2-letni študiji so bili pri odmerkih 0,15 mg/kg in več, kar predstavlja približno 4-kratnik sistemske izpostavljenosti (AUC) pri ljudeh pri odmerjanju 0,5 mg na dan najbolj pomembni tarčni organi pri več vrstah živali limfatični sistem (limfopenija in atrofija limfatičnega tkiva), pljuča (povečanje mase, hipertrofija gladkih mišic na stiku med bronhioli in alveoli) in srce (negativen kronotropni učinek, zvišanje krvnega tlaka, perivaskularne spremembe in degeneracija srčne mišice); samo pri podganah pa krvne žile (vaskulopatija).

V 2-letnem biološkem testiranju na podganah s peroralnimi odmerki fingolimoda do najvišjega odmerka, ki so ga živali še prenašale, in sicer 2,5 mg/kg, kar predstavlja 50-kratnik mejne vrednosti glede na sistemsko izpostavljenost (AUC) pri ljudeh pri odmerku 0,5 mg, niso opazili znakov karcinogenosti. V 2-letni študiji na miših pa so opazili povečano pogostnost malignega limfoma pri odmerkih 0,25 mg/kg in več, kar predstavlja približno 6-kratnik mejne vrednosti glede na sistemsko izpostavljenost (AUC) pri ljudeh pri odmerku 0,5 mg.

V študijah na živalih ni bil fingolimod niti mutagen niti klastogen.

Fingolimod do najvišjega testiranega odmerka (10 mg/kg), kar predstavlja približno 150-kratnik mejne vrednosti glede na sistemsko izpostavljenost (AUC) pri ljudeh pri odmerku 0,5 mg, ni vplival niti na število ali mobilnost semenčic niti na plodnost pri samcih in samicah podgan.

Fingolimod je pri podganah v odmerkih 0,1 mg/kg ali več deloval teratogeno. Pri takem odmerjanju je bila izpostavljenost zdravilu pri podganah približno tolikšna kot pri bolnikih, ki prejemajo terapevtski odmerek (0,5 mg). Med najbolj pogostimi visceralnimi malformacijami ploda sta bila persistenten arteriozni trunkus in defekt interventrikularnega septuma. Pri kuncih niso mogli v celoti oceniti teratogenega potenciala, vendar so pri odmerkih 1,5 mg/kg in več opazali večjo embriofetalno umrljivost, pri odmerkih 5 mg/kg pa zmanjšano število za življenje sposobnih plodov in zastoj rasti pri plodu. Pri takem odmerjanju je bila izpostavljenost zdravilu pri kuncih približno tolikšna kot pri bolnikih.

Pri podganah je bilo pri odmerkih, ki niso bili toksični za mater, v generaciji F1 zmanjšano preživetje mladičev po skotitvi, vendar zdravljenje s fingolimodom ni vplivalo na telesno maso, razvoj, vedenje in plodnost pri generaciji F1.

Fingolimod se je pri zdravljenih živalih med dojenjem izločal v mleko v koncentracijah, ki so bile 2-3-krat višje kot v plazmi doječih samic. Pri brejih kunčjih samicah so fingolimod in njegovi metaboliti prehajali preko placente.

Študije na mladičih živali

Rezultati dveh študij toksičnosti na podganjih mladičih so pokazali blag vpliv na nevrovedenjski odziv, zakasnjeno spolno dozorevanje in zmanjšan imunski odziv na ponavljajoče dražljaje s hemocianinom morskega polža (*keyhole limpet haemocyanin*, KLH). Navedeni vplivi niso bili ocenjeni kot neželeni. Na splošno so bili z zdravljenjem povezani učinki fingolimoda na mladiče primerljivi z učinki, ki so jih opazili pri odraslih podganah pri podobnih odmernih ravneh, z izjemo sprememb mineralne kostne gostote in nevrovedenjskih motenj (zmanjšane reakcije zdrznjenja na slušni dražljaj), ki so jih pri mladičih živali opazili pri odmerjanju 1,5 mg/kg ali več, in odsotnosti hipertrofije gladkih mišic v pljučih pri podganjih mladičih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Gilenya 0,25 mg trde kapsule

Vsebina kapsule

manitol
hidroksipropilceluloza
hidroksipropilbetadeks
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Tiskarsko črnilo

šelak (E904)
črni železov oksid (E172)
propilen glikol (E1520)
koncentrirana raztopina amoniaka (E527)

Gilenya 0,5 mg trde kapsule

Vsebina kapsule:

manitol
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Tiskarsko črnilo:

šelak (E904)
brezvodni etanol
izopropil alkohol
butilni alkohol
propilen glikol (E1520)
prečiščena voda
koncentrirana raztopina amoniaka (E527)
kalijev hidroksid
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
dimetikon

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Gilenya 0,25 mg trde kapsule

2 leti

Gilenya 0,5 mg trde kapsule

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Gilenya 0,25 mg trde kapsule

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija vsebujejo 7 ali 28 trdih kapsul.

Perforirani deljivi pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s posebnimi odmerki vsebujejo 7x 1 trdo kapsulo.

Gilenya 0,5 mg trde kapsule

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija vsebujejo 7, 28 oziroma 98 trdih kapsul.

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija, ki vsebujejo 7 ali 98 trdih kapsul v zgibanki ali v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 84 (3 pakiranja po 28) trdih kapsul v zgibankah.

Perforirani deljivi pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s posameznimi odmerki vsebujejo 7x 1 trdo kapsulo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilenya 0,25 mg trde kapsule

EU/1/11/677/007-009

Gilenya 0,5 mg trde kapsule

EU/1/11/677/001-006

EU/1/11/677/010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. marec 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 16. november 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Slovenija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Gilenya na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Gilenya na trgu, vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Gilenya prejeli posodobljen paket izobraževalnih gradiv za zdravnike, ki bo vseboval:

1. povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC)
2. kontrolni seznam za odrasle in pediatrične bolnike, ki ga zdravnik potrebuje, preden predpiše zdravilo Gilenya, vključno z informacijami o Registru izpostavljenosti nosečnic fingolimodu
3. vodnik za bolnika/ starše/ skrbnika, ki ga morajo prejeti vsi bolniki, njihovi starši (ali zakoniti zastopniki) in skrbniki
4. opozorilno kartico za bolnico glede nosečnosti, ki jo morajo prejeti vse bolnice, njihovi starši (ali zakoniti zastopniki) in skrbniki, če je to primerno.

Kontrolni seznam za zdravnika

Kontrolni seznam za zdravnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- **Zahtevano spremljanje bolnika ob uvedbi zdravljenja**
Pred prvim odmerjanjem
 - Bolniku je treba posneti izhodiščni EKG pred prejemom prvega odmerka zdravila Gilenya.
 - Bolniku je treba izmeriti krvni tlak pred prejemom prvega odmerka zdravila Gilenya.
 - Bolniku je treba pred začetkom zdravljenja (v zadnjih 6 mesecih) določiti vrednost jetrnih testov, kar vključuje vrednosti aminotransferaz in bilirubina.
 - Bolniki s sladkorno boleznijo ali z anamnezo uveitisa morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gilenya opraviti oftalmološki pregled.
 - Pred začetkom zdravljenja morajo bolnice opraviti test nosečnosti, ki mora biti negativen.

V prvih 6 urah po prejemu prvega odmerka

- Bolnika je treba 6 ur po prejemu prvega odmerka zdravila Gilenya spremljati glede znakov in simptomov bradikardije, kar vključuje merjenje frekvenca pulza in krvnega tlaka vsako uro. Priporočeno je neprekinjeno spremljanje EKG (v realnem času).
- Ob koncu 6-urnega obdobja spremljanja je treba bolniku posneti EKG.

V obdobju od 6 do 8 ur po prejemu prvega odmerka

- Če srčna frekvenca po 6 urah doseže najnižjo vrednost po prejemu prvega odmerka, je treba spremljanje podaljšati za najmanj 2 uri in do zvišanja srčne frekvence.

- Priporočila za ponovno uvedbo zdravila Gilenya po prekinitvi zdravljenja:
Enak postopek spremljanja kot ob prvi uvedbi zdravljenja je priporočen v primeru, ko je bilo zdravljenje prekinjeno:
 - za en dan ali več v prvih 2 tednih zdravljenja,
 - za več kot 7 dni v 3. in 4. tednu zdravljenja,
 - za več kot 2 tedna po najmanj 1 mesecu zdravljenja.

- Priporočila za spremljanje bolnika preko noči po prejemu prvega odmerka (ali v primeru ponovitve spremljanja kot po prejemu prvega odmerka pri ponovni uvedbi zdravljenja):
 - Spremljanje srčne frekvenca v zdravstveni ustanovi je treba podaljšati najmanj preko noči in dokler ugotovljene motnje ne izzvenijo pri bolnikih, pri katerih je bilo treba v času spremljanja ob uvedbi oziroma ponovni uvedbi zdravljenja farmakološko ukrepati. Po prejemu drugega odmerka zdravila Gilenya je treba ponoviti enak postopek spremljanja kot po prvem odmerku.
 - Spremljanje srčne frekvenca v zdravstveni ustanovi je treba pri bolniku podaljšati najmanj preko noči in dokler ugotovljene motnje ne izzvenijo:
 - če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje,
 - če je 6 ur po prejemu odmerka:
 - a) srčna frekvenca nižja od 45 utripov na minuto, nižja od 55 utripov na minuto pri pediatričnih bolnikih, ki so stari 12 let ali več, ali nižja od 60 utripov na minuto pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 10 do manj kot 12 let,
 - b) na novo prišlo do atrioventrikularnega bloka druge ali višje stopnje,
 - c) interval QTc ≥ 500 msec.

- Zdravilo Gilenya je kontraindicirano pri bolnikih:
 - z ugotovljenim sindromom imunske pomanjkljivosti,
 - s povečanim tveganjem za oportunistične okužbe, vključno z bolniki z oslABLJENIM imunskim odzivom (tudi pri bolnikih, ki v tem času prejemajo imunosupresivna zdravila ali imajo oslABLJEN imunski odziv zaradi predhodnega zdravljenja),
 - s hudo aktivno okužbo ali z aktivno kronično okužbo (hepatitis, tuberkuloza),
 - z ugotovljeno aktivno maligno boleznijo,
 - s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C),
 - ki so imeli v predhodnih 6 mesecih miokardni infarkt, nestabilno angino pectoris, možgansko kap oziroma prehodni ishemični napad (TIA-tranzitorno ishemično atako), dekompenzirano popuščanje srca (zaradi katerega je potrebno bolnišnično zdravljenje) ali srčno popuščanje stopnje III/IV po klasifikaciji newyorškega združenja za srce (New York Heart Association - NYHA),
 - ki imajo hude motnje srčnega ritma, zaradi katerih potrebujejo zdravljenje z antiaritmiki razreda Ia ali razreda III,
 - z atrioventrikularnim blokom druge stopnje tipa Mobitz II ali z atrioventrikularnim blokom tretje stopnje, ali z boleznijo sinusnega vozla, če nimajo srčnega spodbujevalnika,
 - z izhodiščnim trajanjem intervala QTc ≥ 500 msec,
 - nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije,
 - s preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov.

- Uporaba zdravila Gilenya ni priporočena pri bolnikih, ki imajo:
 - sinuatrialni blok,
 - podaljšanje intervala QTc na >470 msec (pri odraslih ženskah), QTc >460 msec (pri pediatričnih bolnikih ženskega spola) ali >450 msec (pri odraslih in pediatričnih bolnikih moškega spola),
 - anamnezo zastoja srca,
 - hudo obliko apneje med spanjem,
 - anamnezo simptomatske bradikardije,
 - anamnezo rekurentne sinkope,
 - neurejeno hipertenzijo.

Če je pri teh bolnikih predvideno zdravljenje z zdravilom Gilenya, morajo pričakovane koristi presežati možna tveganja, poleg tega pa se je treba s kardiologom posvetovati glede ustreznega spremljanja bolnika, pri čemer je priporočeno spremljati bolnika najmanj preko noči.

- Uporaba zdravila Gilenya ni priporočena pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, za katera vemo, da znižujejo srčno frekvenco. Če je pri teh bolnikih predvideno zdravljenje z zdravilom Gilenya, morajo pričakovane koristi presegati možna tveganja, s kardiologom pa se je treba posvetovati glede zamenjave navedenih zdravil za druga zdravila, ki ne znižujejo srčne frekvence. Če to ni mogoče, se je treba s kardiologom posvetovati glede ustreznega spremljanja bolnika po prvem odmerjanju, pri čemer je priporočeno spremljanje bolnika najmanj preko noči.
- Zdravilo Gilenya znižuje število limfocitov v periferni krvi. Pred začetkom zdravljenja (v zadnjih 6 mesecih oziroma po prekinitvi predhodnega zdravljenja) je treba vsem bolnikom določiti število limfocitov v periferni krvi in ga spremljati med zdravljenjem z zdravilom Gilenya. Če je pri bolniku potrjeno absolutno število limfocitov $<0,2 \times 10^9/l$, je treba zdravljenje prekiniti. Pri ponovni uvedbi zdravila Gilenya je treba zdravilo jemati v skladu z odobrenim odmerjanjem 0,5 mg enkrat na dan (oziroma z odmerjanjem 0,25 mg enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih, ki so stari 10 let ali več in imajo telesno maso ≤ 40 kg). Drugi režimi odmerjanja niso odobreni.
- Zdravilo Gilenya deluje imunosupresivno, zato so bolniki, ki ga jemljejo, bolj dovzetni za okužbe, kar vključuje tudi oportunistične okužbe, ki se lahko končajo s smrtjo. Poleg tega zdravilo povečuje tveganje za razvoj limfomov (vključno s fungoidno mikozo) in drugih malignih bolezni, zlasti na koži. Spremljanje bolnikovega stanja mora vključevati posebno pozornost glede malignomov na koži in fungoidne mikoze. Zdravniki morajo skrbno spremljati bolnike, zlasti tiste s sočasno prisotnimi drugimi boleznimi ali znanimi dejavniki, kot je predhodno imunosupresivno zdravljenje. Pri sumu na takšno tveganje je treba pri vsakem bolniku posebej pretehtati možnost prekinitve zdravljenja.
 - Pri bolnikih s hudo aktivno okužbo je treba odložiti začetek zdravljenja do ozdravitve. V času resne okužbe je treba pretehtati možnostčasne prekinitve zdravljenja. Antineoplastičnih, imunomodulatornih oziroma imunosupresivnih zdravil se ne sme odmerjati sočasno zaradi tveganja za aditivno delovanje na imunski sistem. Iz istega razloga se je za možnost dolgotrajne sočasne uporabe kortikosteroidov mogoče odločiti šele po skrbnem premisleku.
 - Priporočeno je pozorno spremljanje bolnikov glede pojava bazalnoceličnega karcinoma ali drugih kožnih tumorjev, kar vključuje maligni melanom, ploščatocelični karcinom, Kaposijev sarkom in karcinom Merklvih celic, s pregledom kože pred začetkom zdravljenja in nato vsakih 6 do 12 mesecev glede na klinično presojo. V primeru odkritja sumljive kožne spremembe je treba bolnika napotiti k dermatologu. Bolnike je treba opozoriti, naj se brez zaščite ne izpostavljajo sončni svetlobi. Ti bolniki se sočasno ne smejo zdraviti s fototerapijo z ultravijoličnimi žarki B (UV-B) ali s fotokemoterapijo s PUVA.
- Specifična priporočila glede cepljenja za bolnike, ki začenjajo zdravljenje z zdravilom Gilenya.
 - Bolniki, pri katerih anamneze noric ni potrdil zdravstveni delavec oziroma nimajo dokumentacije o opravljenem celotnem cepljenju proti virusu noric, naj opravijo testiranje na prisotnost protiteles proti virusu varicella-zoster. Pri bolnikih, ki nimajo prisotnih protiteles proti virusu noric, je priporočeno celotno cepljenje s cepivom proti noricam, začetek zdravljenja pa je treba odložiti za en mesec, da lahko cepljenje začne učinkovati v celoti.

- Bolnikom je treba naročiti, naj v času zdravljenja in do dva meseca po zaključku zdravljenja z zdravilom Gilenya zdravnika takoj obvestijo, če opazijo kakršnekoli znake ali simptome okužbe.
 - Pri bolnikih s simptomi in znaki, ki kažejo na encefalitis, meningitis ali meningoencefalitis, je treba takoj izvesti diagnostično obravnavo in v primeru postavljene diagnoze uvesti ustrezno zdravljenje.
 - Poročali so o resnih, življenjsko nevarnih in v nekaj primerih smrtnih primerih encefalitisa, meningitisa oziroma meningoencefalitisa, ki so jih povzročili virusi herpes simpleks ali varicella-zoster in so se pojavili v času zdravljenja z zdravilom Gilenya.
 - Poročali so o primerih kriptokoknega meningitisa (v nekaterih primerih s smrtnim izidom), in sicer po približno 2 do 3 letih zdravljenja, čeprav ni točno znano, za kakšno vrsto povezanosti s trajanjem zdravljenja gre.
 - Primeri progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) so se pojavljali po približno 2 do 3 letih samostojnega zdravljenja, čeprav ni točno znano, za kakšno vrsto povezanosti s trajanjem zdravljenja gre.
Bolnike je treba pozorno spremljati glede pojava kliničnih simptomov ali izvidov MR slikanja, ki kažejo na progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML). Če obstaja sum na PML, je treba zdravljenje z zdravilom Gilenya prekiniti do izključitve možnosti, da gre za PML.
 - V okviru izkušenj v obdobju trženja so poročali o okužbah s humanim papiloma virusom (HPV), kar vključuje papilome, displazijo, bradavice in raka, ki ga povzroča HPV. Pri bolnikih je priporočeno opravljati presejalne teste za odkrivanje raka, vključno s testom Pap, in cepljenje za preprečevanje raka, ki ga povzroča HPV, v skladu s standardno zdravstveno oskrbo.
- O opravljanju celotnega oftalmološkega pregleda je treba razmisliti:
 - 3-4 mesece po začetku zdravljenja z zdravilom Gilenya za zgodnje odkrivanje okvare vida zaradi makularnega edema, ki ga povzročajo zdravila,
 - v času zdravljenja z zdravilom Gilenya pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z anamnezo uveitisa.
- Zdravilo Gilenya je teratogeno. Kontraindicirano je pri ženskah v rodni dobi (vključno z mladostnicami), ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, in pri nosečnicah.
 - Pred začetkom zdravljenja morajo bolnice opraviti test nosečnosti, ki mora biti negativen, in test nosečnosti ponavljati v ustreznih intervalih.
 - Ženskam v rodni dobi, kar vključuje tudi mladostnice, njihove starše (ali zakonite zastopnike) ter skrbnike, se je treba pred začetkom zdravljenja in redno tudi kasneje svetovati o resnih tveganjih zdravila Gilenya za plod in si pri tem pomagati z opozorilno kartico za bolnico glede nosečnosti.
 - Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj dva meseca po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Gilenya.
 - V času jemanja zdravila ženske ne smejo zanositi. Če ženska v času zdravljenja zanosi, mora prekiniti uporabo zdravila Gilenya. Pri prekinitvi uporabe zdravila Gilenya zaradi zanositve ali načrtovanja nosečnosti je treba upoštevati možnost ponovne aktivacije bolezni. Ženskam je treba strokovno svetovati o tveganju za škodljive učinke na plod zaradi zdravljenja z zdravilom Gilenya in izvajati ultrazvočne preiskave.

- Z jemanjem zdravila Gilenya je treba prenehati 2 meseca pred načrtovanjem nosečnosti.
- Zdravnike se spodbuja, da noseče bolnice vključijo (oziroma se noseče bolnice registrirajo same) v register izpostavljenosti nosečnic zdravilu Gilenya.
- Poročali so o nekaj primerih akutne odpovedi jeter, zaradi katere je bila potrebna presaditev jeter, in o klinično pomembni okvari jeter. Iz tega razloga je treba skrbno spremljati jetrno funkcijo.
 - Pred začetkom zdravljenja je treba pridobiti nedavne podatke o vrednostih aminotferaz in bilirubina (kar pomeni v času zadnjih 6 mesecev).
 - Če bolnik nima kliničnih simptomov, je treba v času zdravljenja koncentracije jetrnih aminotferaz in bilirubina v serumu določiti po 1, 3, 6, 9 in 12 mesecih zdravljenja in periodično tudi kasneje do preteka 2 mesecev po prekinitvi uporabe zdravila Gilenya.
 - Pri bolnikih, ki nimajo kliničnih simptomov, je treba v času zdravljenja v primeru zvišanja vrednosti jetrnih aminotferaz na več kot 3-kratno, a manj kot 5-kratno vrednost zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN), brez zvišanja vrednosti bilirubina v serumu uvesti pogostejše preiskave, vključno z določanjem vrednosti bilirubina in alkalne fosfataze (AF) v serumu, da bi ugotovili, ali se vrednosti še naprej zvišujejo in ali so prisotni drugi vzroki jetrne disfunkcije. Če pride do zvišanja vrednosti jetrnih aminotferaz na najmanj 5-kratno oziroma najmanj 3-kratno vrednost ZMN skupaj s kakršnimkoli zvišanjem vrednosti bilirubina v serumu, je treba zdravljenje z zdravilom Gilenya prekiniti. S spremljanjem jetrne funkcije je treba nadaljevati. Če se vrednosti v serumu normalizirajo (tudi če je odkrit drug vzrok jetrne disfunkcije), je mogoče zdravilo Gilenya ponovno uvesti na osnovi skrbne presoje razmerja med koristmi in tveganji za bolnika.
- Zdravilo je treba jemati v skladu z odobrenim odmerjanjem 0,5 mg enkrat na dan (oziroma z odmerjanjem 0,25 mg enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih, ki so stari 10 let ali več in imajo telesno maso ≤ 40 kg). Drugi režimi odmerjanja niso odobreni.
- V okviru izkušenj v obdobju trženja so v redkih primerih opažali hudo poslabšanje bolezni pri nekaterih bolnikih, ki so prenehali uporabljati zdravilo Gilenya. Upoštevati je treba možnost izjemno visoke aktivnosti bolezni v primeru ponovitve bolezni.
- Poročali so o primerih epileptičnega napada, kar vključuje epileptični status. Zdravniki morajo biti pozorni na pojavljanje epileptičnih napadov, zlasti pri bolnikih z že prisotnimi stanji, povezanimi z epilepsijo, in pri tistih z osebno ali družinsko anamnezo epilepsije.
- Zdravniki morajo enkrat na leto ponovno pretehtati koristi zdravljenja z zdravilom Gilenya v primerjavi s tveganji pri vsakem bolniku, zlasti pri pediatričnih bolnikih.
- Zdravnik mora bolniku/staršem/skrbniku priskrbeti vodnik za bolnika/starše/skrbnika in opozorilno kartico za bolnico glede nosečnosti.

Varnostni profil je pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih, zato opozorila in previdnostni ukrepi za odrasle veljajo tudi za pediatrične bolnike.

Specifično pri pediatričnih bolnikih morajo zdravniki:

- ocenjevati stopnjo razvoja po Tannerju in meriti telesno višino ter telesno maso bolnikov v skladu s standardno zdravstveno oskrbo;
- izvajati kardiovaskularno spremljanje;
- upoštevati previdnostne ukrepe pri prejemu prvega odmerka oziroma pri prehodu z odmerjanja 0,25 mg na 0,5 mg na dan zaradi možnosti razvoja bradiaritmije;
- biti pozorni na znake in simptome depresije in tesnobe;
- poudariti pomen z navodili skladnega jemanja zdravila in opozoriti na možnost nepravilne uporabe zdravila, zlasti v primeru prekinitve zdravljenja, ter poudariti pomen ponavljajočega kardiovaskularnega spremljanja bolnika;
- opozoriti na imunosupresivne učinke zdravila Gilenya;
- razmisliti o izvedbi celotnega cepljenja v skladu s programom pred začetkom prejemanja zdravila Gilenya;
- podati navodila za spremljanje bolnika glede epileptičnih napadov.

Vodnik za bolnika/starše/skrbnika

Vodnik za bolnika/starše/skrbnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Pojasnilo, kaj je zdravilo Gilenya in kako deluje.
- Pojasnilo, kaj je multipla skleroza.
- Bolniki morajo pred začetkom jemanja zdravila natančno prebrati navodilo za uporabo in ga shraniti, če ga bodo v času zdravljenja morda želeli ponovno prebrati.
- Pomen poročanja o neželenih učinkih;
- Bolniku je treba posneti izhodiščni EKG in mu izmeriti krvni tlak pred prejemanjem prvega odmerka zdravila Gilenya.
- Bolnikovo srčno frekvenco je treba spremljati 6 ur ali več po prvem odmerjanju zdravila Gilenya, kar vključuje merjenje frekvence pulza in krvnega tlaka vsako uro. V prvih 6 urah je bolnik lahko spremljan z neprekinjenim snemanjem EKG. EKG je treba bolniku posneti tudi 6 ur po odmerjanju zdravila in v nekaterih primerih pa sespremljanje podaljša preko noči.
- V primeru prekinitve zdravljenja morajo bolniki o tem obvestiti zdravnika, saj bo morda treba ponoviti spremljanje kot pri prvem odmerjanju, kar je odvisno od trajanja prekinitve in časa od začetka zdravljenja z zdravilom Gilenya.
- Bolniki morajo takoj obvestiti zdravnika v primeru simptomov, ki kažejo na znižanje srčne frekvence (kot so omotičnost, vrtoglavica, slabost ali palpitacije) po prvem odmerjanju zdravila Gilenya.
- Uporaba zdravila Gilenya ni priporočena za bolnike, ki imajo katero od srčnih bolezni ali sočasno jemljejo zdravila, za katera vemo, da znižujejo srčno frekvenco. Ti bolniki morajo vsem zdravnikom, ki sodelujejo pri njihovem zdravljenju, povedati, da jemljejo zdravilo Gilenya.
- Opis znakov in simptomov okužbe, o katerih je treba takoj obvestiti zdravnika, ki je predpisal zdravilo, če se pojavijo v času zdravljenja in do dva meseca po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Gilenya in lahko vključujejo naslednje:
 - glavobol, ki ga spremlja otrdel vrat, preobčutljivost na svetlobo, zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, občutek slabosti, izpuščaji, izbruh pasovca in/ali zmedenost ali napade s krči (te težave so lahko simptomi meningitisa in/ali encefalitisa, ki jih povzročata glivična ali virusna okužba);
 - simptome, kot so šibkost, spremembe vida ali pojavljanje novih oziroma poslabšanje že prej prisotnih simptomov multiple skleroze (kar so lahko simptomi progresivne multifokalne levkoencefalopatije [PML]).
- O potrebi izvajanja presejalnih testov za odkrivanje raka, vključno s testom Pap, in cepljenja za preprečevanje raka, ki ga povzroča humani papiloma virus, v skladu s standardno zdravstveno oskrbo presodi zdravnik, ki je predpisal zdravilo.

- Bolniki morajo v primeru simptomov okvare vida v času zdravljenja in do dva meseca po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Gilenya takoj obvestiti zdravnika, ki je predpisal zdravilo.
- Zdravilo Gilenya je teratogeno. Ženske v rodni dobi, vključno z mladostnicami:
 - morajo zdravniki pred začetkom zdravljenja in redno tudi kasneje opozarjati na resna tveganja, ki jih uporaba zdravila Gilenya predstavlja za plod, in o kontraindikacijah uporabe zdravila pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije; pri tem naj si zdravnik pomaga z opozorilno kartico za bolnico glede nosečnosti,
 - morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gilenya opraviti test nosečnosti, ki mora biti negativen,
 - morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj dva meseca po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Gilenya,
 - morajo zdravniku, ki je predpisal zdravilo, takoj sporočiti, če (načrtovano ali nenamerno) zanosijo v času zdravljenja in v obdobju do dveh mesecev po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Gilenya.
- Jetrne teste je treba izvesti pred začetkom zdravljenja, nato pa delovanje jeter spremljati po 1, 3, 6, 9 in 12 mesecih zdravljenja z zdravilom Gilenya in periodično tudi kasneje do preteka 2 mesecev po prekinitvi uporabe zdravila Gilenya. Bolniki morajo obvestiti zdravnika, če opazijo porumenevanje kože ali beločnic, nenormalno temno obarvan urin, bolečine na desni strani trebuha, utrujenost, manjšo željo po hrani kot običajno ali nepojasnen občutek slabosti z bruhanjem, saj so to lahko znaki okvare jeter.
- Pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so prejeli zdravilo Gilenya, so poročali o kožnih rakih. Bolniki morajo takoj obvestiti zdravnika, če na koži opazijo vozličke (npr. s svetlečo, biserno površino), lise ali odprte ranice, ki se ne pozdravijo več tednov. Simptomi kožnega raka lahko vključujejo nenormalno rast ali spremembe kožnega tkiva (na primer neobičajna kožna znamenja), ki sčasoma spreminjajo barvo, obliko ali velikost.
- Lahko se pojavijo epileptični napadi. Zdravnik mora biti obveščen, če ima bolnik osebno ali družinsko anamnezo epileptičnih napadov.
- Prekinitev zdravljenja z zdravilom Gilenya lahko povzroči ponovno aktivacijo bolezni. Zdravnik, ki je predpisal zdravilo, mora odločiti, ali je po prekinitvi jemanja zdravila Gilenya treba bolnika spremljati in na kakšen način.

Specifično pri pediatričnih bolnikih:

Upoštevati je treba naslednje:

- zdravniki morajo ocenjevati stopnjo razvoja po Tannerju in meriti telesno višino ter telesno maso bolnikov v skladu s standardno zdravstveno oskrbo;
- previdnostne ukrepe je treba upoštevati pri prejemu prvega odmerka zdravila Gilenya in pri prehodu z odmerjanja 0,25 mg na 0,5 mg na dan;
- znano je, da se depresija in tesnoba pogosteje pojavljata v populaciji bolnikov z multiplo sklerozo, o njej so poročali tudi pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gilenya;
- navodila za spremljanje delovanja srca;
- bolniki morajo jemati zdravilo skladno z navodili in se izogibati nepravilni uporabi zdravila, zlasti v primeru prekinitve zdravljenja, in ponavljati preglede za spremljanje delovanja srca;
- znake in simptome okužbe;
- navodila za spremljanje pojavljanja epileptičnih napadov.

Opozorilna kartica za bolnice glede nosečnosti

Opozorilna kartica za bolnice glede nosečnosti mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Uporaba zdravila Gilenya je kontraindicirana pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.
- Zdravnik bo bolnicam pred začetkom zdravljenja in tudi kasneje redno svetoval glede tveganja za teratogeno delovanje zdravila Gilenya in ukrepov, ki jih je treba izvajati za zmanjševanje tveganja.
- Bolnice morajo v času zdravljenja z zdravilom Gilenya uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Pred začetkom zdravljenja mora bolnica opraviti test nosečnosti. Negativen izvid mora potrditi zdravnik. Test nosečnosti je treba ponavljati v ustreznih intervalih.
- Zdravnik bo bolnice obvestil, da morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še 2 meseca po prekinitvi zdravljenja.
- V primeru nosečnosti bodo zdravniki bolnici zagotovili svetovanje in vrednotenje izida katerekoli nosečnosti.
- V času zdravljenja ženske ne smejo zanositi. Če ženska zanosi ali želi zanositi, mora prekiniti zdravljenje z zdravilom Gilenya.
- Bolnice morajo takoj obvestiti zdravnika, če pride do poslabšanja multiple skleroze po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Gilenya.
- Ženske, ki so v času nosečnosti izpostavljene zdravilu Gilenya, se spodbuja, da se vključijo v register izpostavljenosti nosečnic, s pomočjo katerega se spremlja izide nosečnosti.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

GILENYA 0,25 mg trde kapsule
fingolimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 0,25 mg fingolimoda (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 trdih kapsul
28 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Vsako kapsulo zaužijte celo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

GILENYA 0,25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI ZA POSAMIČNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

GILENYA 0,25 mg trde kapsule
fingolimod

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA Z DELJIVIMI PRETISNIMI OMOTI ZA POSAMEZNE ODMERKE****1. IME ZDRAVILA**

GILENYA 0,25 mg trde kapsule
fingolimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 0,25 mg fingolimoda (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 x 1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Vsako kapsulo zaužijte celo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/677/007

7 x 1 trda kapsula

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

GILENYA 0,25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

DELJIVI PRETISNI OMOTI S POSAMEZNIMI ODMERKI

1. IME ZDRAVILA

GILENYA 0,25 mg trde kapsule
fingolimod

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA

1. IME ZDRAVILA

GILENYA 0,5 mg trde kapsule
fingolimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 0,5 mg fingolimoda (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 trdih kapsul
28 trdih kapsul
98 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Vsako kapsulo zaužijte celo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

GILENYA 0,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI ZA POSAMIČNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

GILENYA 0,5 mg trde kapsule
fingolimod

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA – ZGIBANKA

1. IME ZDRAVILA

GILENYA 0,5 mg trde kapsule
fingolimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 0,5 mg fingolimoda (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 trdih kapsul
28 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Vsako kapsulo zaužijte celo.

Navodilo za odpiranje: močno pritisnite na zavihek 1 in hkrati povlecite za zavihek 2.

teden
ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

GILENYA 0,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA Z ZGIBANKAMI (Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

GILENYA 0,5 mg trde kapsule
fingolimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 0,5 mg fingolimoda (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje: 84 (3 pakiranja po 28) trdih kapsul.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Vsako kapsulo zaužijte celo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/677/004 84 kapsul (3 pakiranja po 28)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

GILENYA 0,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA - ZGIBANKA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

GILENYA 0,5 mg trde kapsule
fingolimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 0,5 mg fingolimoda (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 trdih kapsul. Del skupnega pakiranja. Ni namenjeno ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Vsako kapsulo zaužijte celo.

Navodilo za odpiranje: močno pritisnite na zavihek 1 in hkrati povlecite za zavihek 2.

teden
ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/677/004

84 kapsul (3 pakiranja po 28)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

GILENYA 0,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI ZA ZGIBANKO

1. IME ZDRAVILA

GILENYA 0,5 mg
fingolimod

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA Z DELJIVIMI PRETISNIMI OMOTI S POSAMEZNI MI ODMERKI

1. IME ZDRAVILA

GILENYA 0,5 mg trde kapsule
fingolimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 0,5 mg fingolimoda (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 x 1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Vsako kapsulo zaužijte celo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

GILENYA 0,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

DELJIVI PRETISNI OMOTI S POSAMEZNIMI ODMERKI

1. IME ZDRAVILA

GILENYA 0,5 mg trde kapsule
fingolimod

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Gilenya 0,25 mg trde kapsule

Gilenya 0,5 mg trde kapsule
fingolimod

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovo prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Gilenya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Gilenya
3. Kako jemati zdravilo Gilenya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Gilenya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Gilenya in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Gilenya

Zdravilo Gilenya vsebuje učinkovino fingolimod.

Za kaj uporabljamo zdravilo Gilenya

Zdravilo Gilenya uporabljamo za zdravljenje odraslih, otrok in mladostnikov (starih 10 let ali več), ki imajo recidivno-remitentno multiplo sklerozo, bolj natančno:

- pri bolnikih, pri katerih ni prišlo do odziva kljub zdravljenju z zdravilom za multiplo sklerozo, oziroma
- pri bolnikih s hitro razvijajočo se hudo multiplo sklerozo.

Zdravilo Gilenya multiple skleroze ne pozdravi, pomaga pa zmanjšati število zagonov in upočasniti napredovanje telesne invalidnosti zaradi multiple skleroze.

Kaj je multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) je dolgotrajna bolezen, ki prizadene centralni živčni sistem (CŽS), ki ga sestavljajo možgani in hrbtenjača. Pri multipli sklerozi vnetje uničuje zaščitno ovojnico (imenovano mielin) okrog živcev v centralnem živčevju in preprečuje, da bi živci ustrezno delovali. To imenujemo demielinizacija.

Za recidivno-remitentno multiplo sklerozo so značilni ponavljajoči se napadi (zagoni) simptomov s strani centralnega živčevja, ki odražajo vnetje v centralnem živčevju. Simptomi se razlikujejo od bolnika od bolnika, običajno pa vključujejo težave pri hoji, odrevenelost, težave z vidom ali motnje ravnotežja. Po koncu zagona lahko simptomi povsem izzvenijo, nekatere težave pa lahko ostanejo.

Kako deluje zdravilo Gilenya

Zdravilo Gilenya pomaga zaščititi organizem pred napadi imunskega sistema na centralni živčni sistem, tako da zmanjšuje sposobnost nekaterih belih krvnih celic (limfocitov), da se prosto gibljejo po telesu, in tako, da jim preprečuje dostop do možganov in hrbtenjače. To omeji obseg poškodb živcev, do katerih pride zaradi multiple skleroze. Zdravilo Gilenya tudi zmanjšuje nekatere imunske odzive v telesu.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Gilenya

Ne jemljite zdravila Gilenya

- če imate **zmanjšan imunski odziv** (zaradi sindroma imunske pomanjkljivosti, bolezni ali zdravil, ki zavirajo delovanje imunskega sistema),
 - če imate **aktivno hudo okužbo ali aktivno kronično okužbo**, kot sta hepatitis in tuberkuloza,
 - če imate **aktivno maligno bolezen - raka**,
 - če imate **hude težave z jetri**,
 - če ste imeli v zadnjih 6 mesecih **srčni infarkt, angino pektoris, možgansko kap ali opozorilne znake za možgansko kap ali če ste imeli določeno vrsto srčnega popuščanja**,
 - če imate določeno vrsto **motenj srčnega ritma** (aritmije), kar vključuje bolnike, pri katerih EKG posnetek pokaže podaljšano trajanje intervala QT pred začetkom jemanja zdravila Gilenya,
 - če jemljete ali ste pred kratkim jemali zdravila za **motnje srčnega ritma**, kot so kinidin, dizopiramid, amiodaron ali sotalol,
 - če ste **noseči ali ženska v rodni dobi, ki ne uporablja učinkovite kontracepcije**,
 - če ste **alergični** na fingolimod ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če navedeno velja za vas ali če niste prepričani, **povejte zdravniku, preden začnete jemati zdravilo Gilenya.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Gilenya se posvetujte z zdravnikom:

- če imate **med spanjem hude težave z dihanjem (hudo obliko apneje med spanjem)**;
- če so vam povedali, da imate **nenormalen elektrokardiogram (posnetek EKG)**;
- če imate simptome zaradi **počasnega bitja srca (na primer omotičnost, občutek siljenja na bruhanje ali neprijeten občutek razbijanja srca)**;
- če jemljete ali ste pred kratkim jemali zdravila, ki vam **upočasnjujejo bitje srca** (kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, verapamil, diltiazem ali ivabradin, digoksin, zaviralci holinesteraze ali pilokarpin);
- če se vam je kdaj zgodilo, da ste **nenadoma izgubili zavest oziroma ste omedleli (ste imeli sinkopo)**;
- če se nameravate **cepiti**;
- če nikoli niste **preboleli noric**;
- če imate **motnje vida ali ste jih imeli kdaj prej** oziroma imate druge znake otekline v centralnem predelu mrežnice (v makuli) na očesnem ozadju (bolezen, imenovana makularni edem, glejte spodaj), vnetje ali okužbo očesa (uveitis) ali če imate **sladkorno bolezen** (ki lahko povzroča težave z očmi);
- če imate **težave z jetri**;
- če imate **visok krvni tlak, ki ga ne morete urediti z zdravili**;
- če imate **hude pljučne težave** ali kadilski kašelj.

Če navedeno velja za vas ali če niste prepričani, **povejte zdravniku, preden začnete jemati zdravilo Gilenya.**

Počasno bitje srca (bradikardija) in nepravilno bitje srca

Na začetku zdravljenja oziroma pri prejemu prvega 0,5-miligramskega odmerka po prehodu z odmerjanja 0,25 mg na dan zdravilo Gilenya povzroči, da se bitje srca upočasni. Zaradi tega lahko postanete omotični ali utrujeni ali pa zavestno čutite bitje srca, lahko pa se vam zniža krvni tlak. **V primeru, da so navedeni učinki zelo izraženi, obvestite zdravnika, saj morda potrebujete takojšnje zdravljenje.** Zdravilo Gilenya lahko povzroča tudi nepravilno bitje srca, zlasti po prvem odmerku. Nepravilno bitje srca se običajno normalizira prej kot v enem dnevu. Počasno bitje srca se večinoma vrne na normalno hitrost v enem mesecu. V tem obdobju običajno ni pričakovati klinično pomembnih vplivov srčnega utripa.

Zdravnik vas bo prosil, da najmanj 6 ur po prvem odmerku zdravila Gilenya oziroma po prejemu prvega 0,5-miligramskega odmerka po prehodu z odmerka 0,25 mg na dan ostanete v njegovi ordinaciji ali v bolnišnici, kjer vam bodo vsako uro izmerili srčni utrip in krvni tlak, da bi lahko ustrezno ukrepali, če bi prišlo do neželenih učinkov, ki se pojavljajo na začetku zdravljenja. Preden boste vzeli prvi odmerek zdravila Gilenya in po koncu 6-urnega obdobja opazovanja vam bodo posneli elektrokardiogram (EKG). Morda vam bodo v tem obdobju neprekinjeno snemali EKG. Če bo po koncu 6-urnega obdobja opazovanja vaš srčni utrip zelo počasen, oziroma se bo njegova hitrost še zmanjševala, ali če bo vaš elektrokardiogram (EKG) pokazal nepravilnosti, vas bodo verjetno morali opazovati dalj časa (še najmanj 2 uri in morda tudi preko noči), dokler težave ne bodo izzvenele. Enako lahko velja tudi v primeru, da ponovno začenjate z uporabo zdravila Gilenya po prekinitvi zdravljenja, odvisno pa je tako od trajanja prekinitve kot od tega, kako dolgo ste jemali zdravilo Gilenya pred prekinitvijo.

Če imate nepravilen ali nenormalen srčni utrip oziroma povečano tveganje, da pride do tega, če imate nenormalen elektrokardiogram (izvid EKG), če imate katero od bolezni srca ali srčno popuščanje, zdravilo Gilenya morda ni primerno za vas.

Če se vam je kdaj zgodilo, da ste nenadoma izgubili zavest ali se vam je upočasnilo bitje srca, zdravilo Gilenya morda ni primerno za vas. Pregledal vas bo kardiolog (specialist za srce), da bo svetoval, na kakšen način morate začeti zdravljenje z zdravilom Gilenya, kar vključuje tudi opazovanje preko noči.

Če jemljete zdravila, ki lahko povzročijo upočasnitev bitja srca, zdravilo Gilenya morda ni primerno za vas. Pregledati vas bo moral kardiolog, ki bo preveril, ali namesto opisanih zdravil lahko jemljete druga zdravila, ki ne upočasnjujejo bitja srca, tako da bi ob tem lahko jemali zdravilo Gilenya. Če navedenih zdravil ne bi mogli zamenjati, vam bo kardiolog svetoval, na kakšen način morate začeti zdravljenje z zdravilom Gilenya, kar vključuje tudi opazovanje preko noči.

Če nikoli niste preboleli noric

Če nikoli niste preboleli noric, bo zdravnik pregledal vašo imunost proti virusu, ki povzroča norice (proti virusu varicella zoster). Če nimate zaščite pred tem virusom, se boste morda morali cepiti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gilenya. V tem primeru vam bo zdravnik odložil začetek zdravljenja z zdravilom Gilenya do konca prvega meseca po zaključku celotnega cepljenja.

Okužbe

Zdravilo Gilenya zniža število belih krvnih celic (zlasti limfocitov). Bele krvne celice se borijo proti okužbi. V času, ko jemljete zdravilo Gilenya (in še do 2 meseca po prekinitvi jemanja), ste lahko bolj dovzetni za okužbe. Okužba, ki jo že imate, se lahko poslabša. Lahko pride tudi do resnih in smrtno nevarnih okužb. Če mislite, da imate okužbo ali zvišano telesno temperaturo, če se počutite tako, kot da imate gripo, če imate izbruh pasovca ali imate glavobol, ki ga spremlja otrdel vrat, preobčutljivost na svetlobo, občutek slabosti, izpuščaj in/ali zmedenost ali napade s krči (te težave so lahko simptomi meningitisa in/ali encefalitisa, ki jih povzroča glivična okužba ali okužba s katerim od herpesvirusov), takoj obvestite zdravnika, ker je stanje lahko resno in življenjsko nevarno.

Če mislite, da se vaša multipla skleroza slabša (če opazate na primer šibkost ali spremembe vida) ali če opazate kakršnekoli nove simptome, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, ker gre morda za simptome redke možganske bolezni, ki jo povzroča okužba, imenujemo pa jo progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). PML je resna bolezen, ki lahko povzroči hudo invalidnost ali smrt. Zdravnik bo razmislil o možnosti, da vas napoti na magnetnoresonančno (MR) slikanje, da bo lahko ocenil stanje in se odločil, ali morate prekiniti zdravljenje z zdravilom Gilenya.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gilenya, so poročali o okužbah s humanim papiloma virusom (HPV), kar vključuje papilome, displazijo, bradavice in raka, ki ga povzroča HPV. Zdravnik bo presodil, ali morate pred začetkom zdravljenja opraviti še cepljenje proti okužbi s HPV. Če ste ženska, vam bo zdravnik priporočil tudi opravljanje presejalnih testov za odkrivanje okužbe s HPV.

Makularni edem

Če imate pred začetkom jemanja zdravila Gilenya motnje vida ali ste jih imeli kdaj prej oziroma imate druge znake otekline v centralnem predelu mrežnice (v makuli) na očesnem ozadju, če imate vnetje ali okužbo očesa (uveitis) ali če imate sladkorno bolezen, vas bo zdravnik morda napotil na pregled oči.

Zdravnik vas bo morda napotil na pregled oči tudi 3 do 4 mesece po začetku jemanja zdravila Gilenya.

Makula je majhen predel mrežnice na očesnem ozadju, ki nam omogoča, da vidimo oblike, barve in podrobnosti jasno in ostro. Zdravilo Gilenya lahko povzroča otekanje makule in to je stanje, ki ji pravimo makularni edem. Do otekanja običajno pride v prvih 4 mesecih zdravljenja z zdravilom Gilenya.

Možnost, da pride do makularnega edema pri vas, je povečana, če imate **sladkorno bolezen** ali ste preboleli očesno vnetje, imenovano uveitis. V tem primeru vam bo zdravnik naročil, da redno opravljate očesne preglede, da bi ugotovili, če je prišlo do makularnega edema.

Če imate makularni edem, se pred ponovnim zdravljenjem z zdravilom Gilenya pogovorite z zdravnikom.

Makularni edem lahko povzroča nekatere simptome motenj vida, ki so enaki kot pri zagonih multiple skleroze (vnetje vidnega živca). Na začetku morda ni nobenih simptomov. Zagotovo obvestite zdravnika o vsaki spremembi vida, ki jo opazite. Zdravnik vas bo morda napotil na pregled oči, zlasti če:

- postane centralni del vidnega polja zamegljen ali se vam pred očmi pojavljajo sence;
- če v centralnem delu vidnega polja opazate slepo pego;
- če imate težave z zaznavanjem barv ali podrobnosti.

Testi jetrne funkcije

Če imate hude težave z jetri, ne smete jemati zdravila Gilenya. Zdravilo Gilenya lahko vpliva na delovanje vaših jeter. Verjetno ne boste čutili nobenih simptomov, če pa bi opazili porumenevanje kože ali beločnic, nenormalno temno obarvan urin (rjave barve), bolečine na desni strani trebuha, utrujenost, manjšo željo po hrani kot običajno ali nepojasnen občutek slabosti z bruhanjem, **takoj obvestite zdravnika.**

Če po začetku jemanja zdravila Gilenya pride do katerega od navedenih simptomov, **takoj obvestite zdravnika.**

Pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in po zdravljenju vas bo zdravnik napotil na preiskave krvi za določanje funkcije jeter. Če bodo izvidi kazali na težave z jetri, boste morali morda prekiniti zdravljenje z zdravilom Gilenya.

Visok krvni tlak

Zdravilo Gilenya povzroča rahlo zvišanje krvnega tlaka, zato vam bo zdravnik verjetno redno meril krvni tlak.

Pljučne težave

Zdravilo Gilenya nekoliko vpliva na delovanje pljuč. Bolniki, ki imajo hude pljučne težave ali kadilski kašelj, so lahko bolj dovzetni za neželene učinke.

Krvna slika

Zmanjšanje števila belih krvnih celic v krvi je zaželen učinek zdravila Gilenya. Število belih krvnih celic se običajno normalizira v 2 mesecih po prekinitvi zdravljenja. Če morate opraviti kakršnekoli krvne preiskave, povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Gilenya. V nasprotnem primeru zdravnik ne bo mogel pravilno razumeti izvidov preiskav, za nekatere vrste krvnih preiskav pa vam bodo morali odvzeti več krvi kot običajno.

Preden boste začeli zdravljenje z zdravilom Gilenya, bo zdravnik preveril, ali imate v krvi dovolj belih krvnih celic, lahko bo tudi želel, da to preiskavo redno ponavljate. V primeru, da v vaši krvi ne bo dovolj belih krvnih celic, boste morali morda prekiniti zdravljenje z zdravilom Gilenya.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so prejeli zdravilo Gilenya, so v redkih primerih poročali o bolezni, ki se imenuje sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije. Simptomi lahko vključujejo hud glavobol z nenadnim začetkom, zmedenost, epileptične napade in motnje vida. Če v času zdravljenja z zdravilom Gilenya opazite te simptome, takoj obvestite zdravnika, ker gre lahko za resno stanje.

Rak

Pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so prejeli zdravilo Gilenya, so poročali o kožnih rakih. Če na koži opazite vozličke (s svetlečo, biserno površino), lise ali odprte ranice, ki se ne pozdravijo več tednov, se takoj posvetujte z zdravnikom. Simptomi kožnega raka lahko vključujejo nenormalno rast ali spremembe kožnega tkiva (na primer neobičajna kožna znamenja), ki sčasoma spreminjajo barvo, obliko ali velikost. Preden začnete jemati zdravilo Gilenya, je potreben pregled kože, da ne bi prezrli morebitnih sprememb na koži. Zdravnik vam bo kožo redno pregledoval tudi med zdravljenjem z zdravilom Gilenya. Če boste opazili spremembe na koži, vas bo zdravnik morda napotil k dermatologu. Ta se bo po pregledu morda odločil, da bi bilo za vas najbolje, če bi redno prihajali na preglede kože.

Pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so prejeli zdravilo Gilenya, so poročali o vrsti raka, ki se razvije v limfatičnem sistemu (o limfomu).

Izpostavljanje sončni svetlobi in zaščita pred soncem

Fingolimod zavira delovanje imunskega sistema. To povečuje možnost za razvoj raka, zlasti kožnega raka. Za zmanjšano izpostavljenost sončni svetlobi in ultravijoličnim (UV) žarkom morate poskrbeti tako, da:

- nosite ustrezna zaščitna oblačila,
- redno nanašate sredstvo z visokim faktorjem zaščite pred UV svetlobo.

Neobičajne spremembe na možganih v povezavi z zagonom multiple skleroze

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gilenya, so poročali o redkih primerih pojavljanja neobičajno velikih lezij v možganih v povezavi z zagoni multiple skleroze. V primeru hudega zagona vas bo zdravnik verjetno napotil na magnetnoresonančno (MR) slikanje, da bo lahko ocenil stanje in se odločil, ali morate prekiniti zdravljenje z zdravilom Gilenya.

Prehod z uporabe drugih zdravil na jemanje zdravila Gilenya

Zdravnik vam bo morda zdravilo Gilenya predpisal takoj po prenehanju uporabe interferona beta, glatiramer acetata ali dimetil fumarata, če zaradi predhodnega zdravljenja ne boste imeli nobenih znakov nepravilnosti. Morda vam bo zdravnik opravil krvno preiskavo, da bi izključil možnost omenjenih nepravilnosti. Po prenehanju zdravljenja z natalizumabom boste morali počakati 2-3 mesece, preden boste lahko začeli zdravljenje z zdravilom Gilenya. Pri prehodu s teriflunomida vam bo zdravnik verjetno svetoval, da z nadaljevanjem zdravljenja nekaj časa počakate ali pa opravite postopek pospešenega izločanja zdravila. Če ste prejeli alemtuzumab, mora zdravnik temeljito oceniti vaše stanje, se z vami pogovoriti in presoditi, ali je zdravilo Gilenya primerno za vas.

Ženske v rodni dobi

Pri uporabi v času nosečnosti lahko zdravilo Gilenya škoduje nerojenemu otroku. Preden boste začeli zdravljenje z zdravilom Gilenya, vam bo zdravnik pojasnil, kakšno je tveganje, in vam naročil, da opravite test nosečnosti, da se prepriča, da niste noseči. Zdravnik vam bo izročil kartico, na kateri je razloženo, zakaj ne smete zanositi v času jemanja zdravila Gilenya, pa tudi kako morate ravnati, da ne bi prišlo do zanositve v času jemanja zdravila Gilenya. V času zdravljenja in še 2 meseca po zaključku zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje "Nosečnost in dojenje").

Poslabšanje multiple skleroze po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Gilenya

Ne prenehajte jemati zdravila Gilenya in ne spreminjajte odmerka, ne da bi se prej pogovorili z zdravnikom.

Če se vam zdi, da se po prekinitvi jemanja zdravila Gilenya vaša multipla skleroza slabša, takoj obvestite zdravnika. Lahko gre za resno stanje (glejte poglavje 3 pod naslovom "Če ste prenehali jemati zdravilo Gilenya" in poglavje 4 pod naslovom "Možni neželeni učinki").

Starejši

Obseg izkušenj z zdravilom Gilenya pri starejših bolnikih, ki so stari več kot 65 let, je omejen. Če vas karkoli skrbi, se pogovorite z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Gilenya ni namenjeno uporabi pri otrocih, ki so stari manj kot 10 let, saj ga pri bolnikih z multiplo sklerozo v tej starostni skupini niso proučevali.

Zgoraj navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo tudi za otroke in mladostnike. Za otroke in mladostnike ter njihove negovalce so zlasti pomembne naslednje informacije:

- Preden boste začeli jemati zdravilo Gilenya, bo zdravnik preveril vaše stanje cepljenosti. Če določenih cepiv niste prejeli, jih boste morda morali prejeti, še preden lahko začnete zdravljenje z zdravilom Gilenya.
- Ko prvič prejmete zdravilo Gilenya oziroma ko preidete z odmerka 0,25 mg na dan na 0,5 mg na dan, mora zdravnik opazovati in meriti hitrost bitja srca in srčni utrip (glejte zgoraj "Počasno bitje srca (bradikardija) in nepravilno bitje srca").
- Če je kdaj prišlo do napada s krči ali epileptičnega napada še preden ste jemali zdravilo Gilenya ali se to zgodi v času zdravljenja, morate o tem obvestiti zdravnika.
- Če ste depresivni ali anksiozni (občutite tesnobo) ali taki postanete v času, ko jemljete zdravilo Gilenya, o tem obvestite zdravnika. Morda vas bo moral še bolj skrbno spremljati.

Druga zdravila in zdravilo Gilenya

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravniku povejte, če jemljete katerega od naslednjih zdravil:

- **zdravila, ki zavirajo ali spreminjajo delovanje imunskega sistema**, vključno z **drugimi zdravili za multiplo sklerozo**, kot so interferon beta, glatiramer acetat, natalizumab, mitoksantron, teriflunomid, dimetil fumarat ali alemtuzumab. Zdravila Gilenya ne smete uporabljati skupaj s takimi zdravili, saj bi lahko okrepila delovanje na imunski sistem (glejte tudi odstavek “Ne jemljite zdravila Gilenya”).
- **kortikosteroide**, zaradi možnosti dodatnega delovanja na imunski sistem.
- **cepiva**: če morate biti cepljeni, se najprej posvetujte z zdravnikom. V času zdravljenja z zdravilom Gilenya in do 2 meseca po njem ne smete prejeti določenih vrst cepiv (živih atenuiranih cepiv), ker bi lahko sprožila okužbe, ki bi jih morala preprečiti. Druga cepiva pa morda ne bi delovala tako učinkovito kot običajno, če bi jih prejeli v navedenem obdobju.
- **zdravila, ki upočasnjujejo bitje srca** (na primer zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, kot je atenolol). Uporaba zdravila Gilenya skupaj s takimi zdravili bi lahko v prvih dneh po začetku jemanja zdravila Gilenya okrepila delovanje na srčni utrip.
- **zdravila za nepravilen srčni ritem**, kot so kinidin, dizopiramid, amiodaron ali sotalol. Če jemljete navedena zdravila, ne smete uporabljati zdravila Gilenya, ker bi lahko okrepilo delovanje na nepravilen srčni ritem (glejte tudi “Ne jemljite zdravila Gilenya”).
- **druga zdravila**:
 - zaviralce proteaz, zdravila za zdravljenje okužb, kot so ketokonazol, azolna protiglivična zdravila, klaritromicin ali telitromicin,
 - karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenitoin, efavirenz ali šentjanževko (obstaja tveganje za zmanjšano učinkovitost zdravila Gilenya).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi bili lahko noseči ali načrtujete nosečnost, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete jemati to zdravilo.

Nosečnost

Zdravila Gilenya ne smete uporabljati, če ste noseči, če želite zanositi ali če ste ženska, ki lahko zanosi, pa ne uporabljate učinkovite kontracepcije. Če zdravilo Gilenya uporabljate v času nosečnosti, lahko to škoduje nerojenemu otroku. Pogostnost prirojenih nepravilnosti pri otrocih, ki so bili izpostavljeni zdravilu Gilenya v času nosečnosti, je približno dvakrat tolikšna kot pogostnost takih nepravilnosti v splošni populaciji (v kateri je pogostnost prirojenih nepravilnosti približno 2-3 %). Med najbolj pogosto prijavljenimi razvojnimi nepravilnostmi so srčne napake in ledvične ter mišičnoskeletne razvojne nepravilnosti.

Če ste ženska v rodni dobi:

- preden začnete uporabljati zdravilo Gilenya, vas bo zdravnik informiral o tem, kakšno tveganje to predstavlja za nerojenega otroka, in vas prosil, da opravite test nosečnosti, da se prepričate, da niste noseči,
- poleg tega
- morate za preprečevanje zanositve uporabljati učinkovito kontracepcijo v času jemanja zdravila Gilenya in še dva meseca po prekinitvi jemanja tega zdravila. Z zdravnikom se pogovorite o zanesljivih metodah kontracepcije.

Zdravnik vam bo izročil kartico, na kateri bo pojasnjeno, zakaj ne smete zanositi v času jemanja zdravila Gilenya.

Če zanosite v času jemanja zdravila Gilenya, takoj obvestite zdravnika. Zdravnik bo določil, da prekinete zdravljenje (glejte poglavje 3 pod naslovom “Če ste prenehali jemati zdravilo Gilenya” in poglavje 4 pod naslovom “Možni neželeni učinki”). Pri vas bo potekalo specializirano predporodno spremljanje.

Dojenje

V času jemanja zdravila Gilenya ne smete dojiti. Zdravilo Gilenya lahko prehaja v materino mleko in obstaja tveganje za resne neželene učinke pri otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravnik vam bo povedal, ali vam vaša bolezen dopušča varno vožnjo, tudi vožnjo s kolesom, in uporabo strojev. Zdravilo Gilenya predvidoma ne vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Vendar boste po prvem odmerku zdravila Gilenya morali ostati v ambulanti oziroma bolnišnici na 6-urnem opazovanju. V tem času in morda tudi kasneje je lahko vaša sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji zmanjšana.

3. Kako jemati zdravilo Gilenya

Zdravljenje z zdravilom Gilenya bo nadzoroval zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju multiple skleroze.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek:

Odrasli:

Odmerek je ena 0,5-miligramska kapsula na dan.

Otroci in mladostniki (stari 10 let ali več):

Odmerek je odvisen od telesne mase:

- *otroci in mladostniki s telesno maso 40 kg ali manj:* ena 0,25-miligramska kapsula na dan
- *otroci in mladostniki s telesno maso nad 40 kg:* ena 0,5-miligramska kapsula na dan.

Otrokom in mladostnikom, ki začnejo odmerjanje z eno 0,25-miligramsko kapsulo na dan in kasneje dosežejo stabilno telesno maso nad 40 kg, bo zdravnik naročil, naj preidejo na jemanje ene 0,5-miligramske kapsule na dan. V tem primeru je priporočeno ponoviti obdobje spremljanja bolnika kot po prejemu prvega odmerka.

Ne prekoračite priporočenega odmerka.

Zdravilo Gilenya je namenjeno peroralni uporabi (jemanju z zaužitjem).

Zdravilo Gilenya vzemite enkrat na dan s kozarcem vode. Kapsule zdravila Gilenya je treba vedno zaužiti cele in nepoškodovane, ne da bi jih prej odprli. Zdravilo Gilenya lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če boste jemali zdravilo Gilenya vsak dan ob istem času, se boste laže spomnili, kdaj morate vzeti zdravilo.

Če vas zanima, kako dolgo je treba jemati zdravilo Gilenya, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Gilenya, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč zdravila Gilenya, takoj obvestite zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Gilenya

Če jemljete zdravilo Gilenya manj kot 1 mesec in pozabite vzeti 1 odmerek (cel dan pozabite vzeti zdravilo), pokličite zdravnika, preden vzamete naslednji odmerek. Zdravnik se bo morda odločil, da vas zadrži na opazovanju, ko boste vzeli naslednji odmerek.

Če jemljete zdravilo Gilenya že najmanj 1 mesec in ste ga pozabili jemati, tako da ga niste vzeli več kot 2 tedna, pokličite zdravnika, preden vzamete naslednji odmerek. Zdravnik se bo morda odločil, da vas zadrži na opazovanju, ko boste vzeli naslednji odmerek. Če pa ste pozabili jemati zdravilo in ga niste vzeli največ 2 tedna, lahko vzamete naslednji odmerek po razporedu.

Nikoli ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Gilenya

Ne prenehajte jemati zdravila Gilenya in ne spreminjajte odmerka, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Zdravilo Gilenya bo ostalo v vašem telesu še do 2 meseca po tem, ko ga boste prenehali jemati. Tudi število belih krvnih celic (število limfocitov) lahko v tem času ostane znižano in še vedno lahko pride do neželenih učinkov, ki so opisani v tem navodilu za uporabo. Po prenehanju jemanja zdravila Gilenya boste morali počakati 6-8 tednov, preden boste lahko začeli uporabljati novo zdravilo za multiplo sklerozo.

Če morate zdravilo Gilenya ponovno začeti jemati več kot 2 tedna po tem, ko ste z jemanjem prekinili, lahko ponovno pride do učinka na hitrost bitja srca, ki ga običajno opažamo po prvi uvedbi zdravila, zato vas bodo v zdravnikovi ordinaciji ali v bolnišnici ob ponovni uvedbi zdravljenja morali spet opazovati. Če prekinete z jemanjem zdravila Gilenya za več kot dva tedna, ga ne začnite ponovno jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Zdravnik bo določil, ali vas je po prekinitvi jemanja zdravila Gilenya potrebno opazovati in na kakšen način. Če se vam zdi, da se po prekinitvi jemanja zdravila Gilenya vaša multipla skleroza slabša, takoj obvestite zdravnika. Lahko gre za resno stanje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni oziroma lahko postanejo resni

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- kašljanje z izkašljevanjem sluzi, občutek nelagodja v prsnem košu in zvišana telesna temperatura (znaki pljučnih bolezni),
- okužba s herpes virusom (norice (vodene koze) ali herpes zoster (pasovec)) s simptomi, kot so mehurčki, pekoč občutek, srbenje ali bolečine na koži, praviloma na zgornjem delu telesa oziroma na obrazu, drugi simptomi so lahko zvišana telesna temperatura in šibkost v zgodnji fazi okužbe, nato pa odrevenelost, srbenje ali zelo boleče rdeče lise,
- počasno bitje srca (bradikardija), nepravilen srčni ritem,
- vrsta kožnega raka, ki ga imenujemo bazalnocelični karcinom, ki je pogosto videti kot vozliček s svetlečo biserno površino, lahko pa je tudi drugačne oblike,
- znano je, da se depresija in tesnoba pogosteje pojavljata v populaciji bolnikov z multiplo sklerozo in o njej so poročali tudi pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gilenya,
- hujšanje.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- pljučnica s simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, kašelj in oteženo dihanje,
- makularni edem (oteklina v centralnem delu predelu mrežnice na očesnem ozadju) s simptomi, kot so sence pred očmi ali slepa pega v centralnem delu vidnega polja, zamegljen vid, težave z zaznavanjem barv ali podrobnosti,
- znižanje števila trombocitov, kar povečuje tveganje za krvavitve in nastajanje podplutb,
- maligni melanom (vrsta kožnega raka, ki se običajno razvije iz nenormalnega kožnega znamenja). Znaki, da gre za melanom, so lahko kožna znamenja, ki sčasoma spreminjajo velikost, obliko, dvignjenost nad raven kože ali barvo, ali pa gre za pojav novega kožnega znamenja. Kožna znamenja lahko tudi srbijo, zakrvavijo ali se na njih pojavijo razjede.
- napadi krčev ali epileptični napadi (pri otrocih in mladostnikih so bolj pogosti kot pri odraslih).

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- bolezen, ki se imenuje sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. posterior reversible encephalopathy syndrome, s kratico PRES): simptomi lahko vključujejo hud glavobol z nenadnim začetkom, zmedenost, epileptične napade in/ali motnje vida,
- limfom (vrsta raka, ki prizadene limfni sistem),
- ploščatocelični karcinom: vrsta kožnega raka, ki je lahko videti kot čvrst rdeč vozliček, rana s krasto ali nastanek nove rane na že prej prisotni brazgotini.

Zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- nepravilnost v elektrokardiogramu (inverzija vala T),
- tumor, ki se razvije zaradi okužbe s humanim herpes virusom 8 (Kaposijev sarkom).

Pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- alergijske reakcije, vključno s simptomi izpuščaja ali koprivnice, otekanjem ustnic, jezika ali obraza, do česar z večjo verjetnostjo pride na dan, ko bolnik začne jemati zdravilo Gilenya,
- znaki boleznij jeter (kar vključuje odpoved jeter), kot so porumenevanje kože ali beločnic (ikterus ali zlatenica), občutek slabosti (navzea) ali bruhanje, bolečine na desni strani trebuha, temno obarvan urin (rjave barve), manjša želja po hrani kot običajno, utrujenost in nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije. Pri zelo majhnem številu primerov se lahko zgodi, da je zaradi odpovedi jeter potrebna presaditev jeter,
- tveganje za redko okužbo možganov, imenovano progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Simptomi PML so lahko podobni kot pri zagonu multiple skleroze. Lahko se pojavijo simptomi, ki jih sami ne opazite, kot so spremembe razpoloženja ali vedenja, spominske luknje, oteženo govorjenje in komuniciranje. Navedene simptome mora zdravnik podrobneje raziskati, da lahko izključi možnost, da gre za PML. Če torej mislite, da se vaša multipla skleroza slabša, ali če vi ali vaši bližnji opazate kakršne koli nove ali neobičajne simptome, je zelo pomembno, da se čimprej posvetujete z zdravnikom.
- kriptokokne okužbe (vrste glivičnih okužb), ki vključujejo kriptokokni meningitis s simptomi, kot so glavobol, ki ga spremlja otrdel vrat, preobčutljivost na svetlobo, občutek slabosti in/ali zmedenost.
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka). Med možnimi znaki karcinoma Merklvih celic je nastanek nebolečega vozlička v barvi mesa ali modrikasto rdeče barve, pogosto na obrazu, glavi ali vratu. Karcinom Merklvih celic je lahko tudi čvrst neboleč vozliček ali tvorba. Na tveganje za razvoj karcinoma Merklvih celic lahko vplivata dolgotrajna izpostavljenost sončni svetlobi in oslavljen imunski sistem.
- Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Gilenya se simptomi multiple skleroze lahko ponovijo in postanejo še bolj izraženi, kot so bili pred ali med zdravljenjem.
- avtoimunska oblika anemije (zmanjšano število rdečih krvnih celic), pri kateri prihaja do razpada rdečih krvnih celic (avtoimunska hemolitična anemija).

Če pride do česa od navedenega, **takoj obvestite zdravnika.**

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužba z virusom gripe s simptomi, kot so utrujenost, mrazenje, boleče grlo oziroma žrelo, bolečine v sklepih ali mišicah, zvišana telesna temperatura,
- občutek pritiska ali bolečina v predelu lic ali čela (vnetje sinusov),
- glavobol,
- driska,
- bolečine v hrbtu,
- zvišane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah,
- kašelj.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- lišaj, glivična okužba kože (pityriasis versicolor),
- omotičnost,
- hud glavobol, običajno s slabostjo, bruhanjem in preobčutljivostjo za svetlobo (migrena),
- znižano število belih krvnih celic (limfocitov, levkocitov),
- šibkost,
- srbeč, rdeč, pekoč izpuščaj (ekcem),
- srbenje,
- zvišana raven maščob (trigliceridov) v krvi
- izpadanje las,
- zadihanost,
- depresija,
- zamegljen vid (glejte tudi besedilo o makularnem edemu pod naslovom "Nekateri neželeni učinki so lahko resni oziroma lahko postanejo resni"),
- hipertenzija (zdravilo Gilenya lahko nekoliko zviša krvni tlak),
- bolečine v mišicah,
- bolečine v sklepih.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- znižano število določenih krvnih celic (nevtrofilcev),
- depresivno razpoloženje,
- občutek siljenja na bruhanje.

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- rak limfatičnega sistema (limfom).

Pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- periferne otekline.

Če vas kateri od navedenih neželenih učinkov huje prizadene, **povejte zdravniku**.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Gilenya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake Uporabno do/EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Gilenya

- Učinkovina je fingolimod.

Gilenya 0,25 mg trde kapsule

- Ena kapsula vsebuje 0,25 mg fingolimoda (v obliki klorida).

- Druge sestavine zdravila so:

Vsebina kapsule: manitol, hidroksipropilceluloza, hidroksipropilbetadeks, magnezijev stearat

Ovojnica kapsule: želatina, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172)

Tiskarsko črnilo: šelak (E904), črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520), koncentrirana raztopina amoniaka (E527)

Gilenya 0,5 mg trde kapsule

- Ena kapsula vsebuje 0,5 mg fingolimoda (v obliki klorida).

- Druge sestavine zdravila so:

Vsebina kapsule: manitol, magnezijev stearat

Ovojnica kapsule: želatina, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172)

Tiskarsko črnilo: šelak (E904), brezvodni etanol, izopropil alkohol, butilni alkohol, propilenglikol (E1520), prečiščena voda, koncentrirana raztopina amoniaka (E527), kalijev hidroksid, črni železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), dimetikon

Izgled zdravila Gilenya in vsebina pakiranja

Gilenya 0,25 mg trde kapsule imajo neprozorna pokrovček in telo kapsule slonokoščene barve. Na pokrovčku je s črnim barvilom natisnjena oznaka "FTY0.25 mg", na telesu kapsule pa je po obodu (radialno) natisnjen črn obroč.

Trde kapsule Gilenya 0,5 mg imajo belo neprozorno telo in svetlo rumen neprozoren pokrovček. Na pokrovčku je s črnim barvilom natisnjena oznaka "FTY0.5mg", na telesu kapsule pa sta z rumenim barvilom natisnjena dva obroča.

0,25-miligramske kapsule zdravila Gilenya so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 7 ali 28 kapsul. V vaši državi na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

0,5-miligramske kapsule zdravila Gilenya so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 7, 28 ali 98 kapsul, ali v skupnem pakiranju, ki vsebuje 84 kapsul (3 pakiranja po 28 kapsul). V vaši državi na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1526
Slovenija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Slovenija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.