

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gilenya 0,25 mg hårda kapslar

Gilenya 0,5 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Gilenya 0,25 mg hårda kapslar

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

Gilenya 0,5 mg hårda kapslar

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel

Gilenya 0,25 mg hårda kapslar

16 mm kapsel med elfenbensfärgad, ogenomskinlig över- och underdel; märkt med ”FTY0.25 mg” radiellt tryckt med svart färg på överdelen och med en rand tryckt radiellt med svart färg på underdelen.

Gilenya 0,5 mg hårda kapslar

16 mm kapsel med klargul, ogenomskinlig överdel och vit, ogenomskinlig underdel; märkt med ”FTY0.5 mg” tryckt med svart färg på överdelen och med två ränder tryckta radiellt med gul färg på underdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gilenya är indicerat som sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros, för följande grupper av vuxna patienter och pediatrika patienter i åldern 10 år och äldre:

- Patienter med högaktiv sjukdom trots en fullständig och adekvat behandling med åtminstone en sjukdomsmodifierande behandling (för undantag och information om washout-tider se avsnitt 4.4 och 5.1).

eller

- Patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros, definierat som två eller flera funktionsnedsättande skov under ett år och en eller flera Gadolinium-laddande lesioner vid MRT av hjärnan eller en avsevärd ökning av T2-lesioner jämfört med en nyligen utförd MRT.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av multipel skleros.

Dosering

Hos vuxna är den rekommenderade dosen av Gilenya en 0,5 mg kapsel oralt en gång om dagen.

Hos pediatrika patienter (i åldern 10 år och äldre) är den rekommenderade dosen beroende av kroppsvikt:

- Pediatrika patienter med kroppsvikt ≤ 40 kg: en 0,25 mg kapsel oralt en gång om dagen.
- Pediatrika patienter med kroppsvikt > 40 kg: en 0,5 mg kapsel oralt en gång om dagen.

Pediatrika patienter som börjar med 0,25 mg kapslar och därefter når en stabil kroppsvikt över 40 kg, bör byta till 0,5 mg kapslar.

Vid byte från en daglig dos på 0,25 mg till 0,5 mg, rekommenderas att upprepa samma övervakning som gäller efter första dosen vid behandlingsstart.

Gilenya kan tas med eller utan mat.

Kapslarna ska alltid sväljas hela, utan att öppna dem.

Samma övervakning som gäller efter första dosen vid behandlingsstart rekommenderas när behandlingen avbryts i:

- 1 dag eller mer under de första 2 veckorna av behandlingen.
- mer än 7 dagar under vecka 3 och 4 av behandlingen.
- mer än 2 veckor efter en månads behandling.

Om behandlingsavbrottet är kortare än ovanstående, bör behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre population

På grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt ska Gilenya användas med försiktighet hos patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Gilenya har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion i de pivotala studierna på multipel skleros. Baserat på kliniska farmakologiska studier behöver dosen inte justeras hos patienter med mild till grav njurfunktionsnedsättning.

Nedsatt leverfunktion

Gilenya får inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C) (se avsnitt 4.3). Även om dosen inte behöver justeras för patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning, ska försiktighet iaktas när behandling av sådana patienter påbörjas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Gilenya för barn under 10 år har inte ännu fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns mycket begränsade data tillgängliga för barn mellan 10 och 12 år (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Administreringsätt

Detta läkemedel är för oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Immunbristsyndrom.
- Patienter med ökad risk för opportunistiska infektioner, inklusive patienter med nedsatt immunförsvar (inklusive de som står på immunhämmande behandling eller som har hämmat immunsystem på grund av tidigare behandlingar).
- Svåra aktiva infektioner, aktiva kroniska infektioner (hepatit, tuberkulos).
- Aktiva maligniteter.
- Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C).
- Patienter som under de senaste 6 månaderna haft hjärtinfarkt, instabil angina pectoris, stroke/transitorisk ischemisk attack (TIA), dekompenenserad hjärtsvikt (som kräver sjukhusvård) eller New York Heart Association (NYHA) klass III-/IV-hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).
- Patienter med allvarliga hjärtarytmier, som kräver antiarytmisk behandling med antiarytmiska läkemedel av klass Ia eller klass III (se avsnitt 4.4).
- Patienter med atrioventrikulärt block (AV-block) grad II/Mobitz typ II eller AV-block grad III eller sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrome), om de inte har en pacemaker (se avsnitt 4.4).
- Patienter med ett QTc-intervall ≥ 500 ms vid behandlingsstart (se avsnitt 4.4).
- Under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Bradyarytmi

Vid behandlingsstart framkallar Gilenya en övergående sänkning av hjärtfrekvensen och kan även vara förenad med fördröjd atrioventrikulär överledning, inklusive förekomsten av isolerade rapporter om spontant övergående, fullständigt AV-block (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Efter första dosen börjar minskningen i hjärtfrekvens inom en timme och är maximal inom 6 timmar. Denna effekt efter administrering kvarstår under de följande dagarna, men oftast till en lindrigare grad och avtar under de kommande veckorna. Med fortsatt behandling återgår den genomsnittliga hjärtfrekvensen mot utgångsvärdet inom en månad. Emellertid kanske inte enskilda patienter återgår till utgångsvärdet för hjärtfrekvens under den första månaden. Överledningsrubbningsvar vanligen övergående och asymtomatiska. De krävde vanligtvis ingen behandling och försvann inom de första 24 timmarna efter behandling. Om nödvändigt, kan minskningen i hjärtfrekvens som orsakas av fingolimod brytas genom att ge parenterala doser av atropin eller isoprenalin.

Alla patienter ska genomgå EKG- och blodtrycksmätning före, och 6 timmar efter, första dosen Gilenya. Alla patienter ska övervakas under en period av 6 timmar för tecken och symtom på bradykardi, med puls- och blodtrycksmätning varje timme. Kontinuerlig EKG-övervakning rekommenderas under 6-timmarsperioden.

Samma försiktighetsåtgärder som för den första dosen rekommenderas när patienter byts från den dagliga dosen 0,25 mg till 0,5 mg.

Skulle bradyarytmirelaterade symtom uppträda efter given dos, bör lämplig klinisk behandling inledas och övervakningen ska pågå tills symtomen har försvunnit. Om en patient kräver farmakologiska åtgärder under övervakningsperioden efter den första dosen, ska övervakning över natten göras på sjukhus och övervakningen vid den första dosen bör upprepas efter den andra dosen av Gilenya.

Om pulsen vid 6 timmar är den lägsta sedan den första dosen gavs (vilket skulle kunna tyda på att den maximala farmakodynamiska effekten på hjärtat ännu inte uppnåtts), ska övervakningen förlängas med minst 2 timmar och tills hjärtfrekvensen ökar igen. Om pulsen efter 6 timmar, är <45 slag per minut hos vuxna, <55 slag per minut hos pediatrika patienter i åldern 12 år och äldre, eller <60 slag per minut hos pediatrika patienter i åldern 10 till under 12 år, eller EKG visar ett nydebuterat AV-block av grad II eller högre eller ett QTc-intervall ≥ 500 ms, ska utökad övervakning (åtminstone övervakning över natten), utföras och tills symtomen upphört. AV-block av grad III ska också leda till utökad övervakning (åtminstone övervakning över natten).

Effekterna på hjärtfrekvens och atrioventrikulär överledning kan återkomma när Gilenya sätts in på nytt beroende på avbrottets längd och tiden efter start av behandling med Gilenya. Samma övervakning som gäller efter första dosen vid behandlingsstart rekommenderas när behandlingen avbryts i:

- 1 dag eller mer under de första 2 veckorna av behandlingen.
- mer än 7 dagar under vecka 3 och 4 av behandlingen.
- mer än 2 veckor efter en månads behandling.

Om behandlingsavbrottet är kortare än ovanstående, bör behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat.

I mycket sällsynta fall har T-vågsinversion rapporterats hos vuxna patienter som behandlats med fingolimod. Vid T-vågsinversion, bör forskrivaren säkerställa att det inte finns några tecken eller symptom på därtill hörande myokardischemi. Om man misstänker myokardischemi, rekommenderas det att söka råd från en kardiolog.

På grund av risken för allvarliga rytmrubbningar eller påtaglig bradykardi, ska Gilenya inte användas till patienter med sinoatrialt block, tidigare symptomatisk bradykardi, återkommande synkope eller hjärtstillestånd, eller hos patienter med betydande QT-förlängning (QTc > 470 ms [kvinnor], QTc > 460 ms [flickor] eller > 450 ms [pojkar och män]), okontrollerad hypertoni eller svår sömnapné (se även avsnitt 4.3). För dessa patienter ska behandling med Gilenya endast övervägas om förväntade fördelar överväger de eventuella riskerna och råd från en kardiolog inhämtas innan behandlingen inleds för att fastställa den mest lämpliga övervakningen. Utökad övervakning under minst en natt rekommenderas vid behandlingsstart (se även avsnitt 4.5).

Gilenya har inte studerats hos patienter med arytmier som kräver behandling med antiarytmika av klass Ia (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol). Antiarytmika av klass Ia och klass III har associerats med fall av torsade de pointes hos patienter med bradykardi (se avsnitt 4.3).

Erfarenheten med Gilenya är begränsad för patienter med samtidig behandling med betablockerare, kalciumflödeshämmare som minskar hjärtfrekvensen (som verapamil eller diltiazem) eller andra substanser som kan minska hjärtfrekvensen (t.ex. ivabradin, digoxin, kolinesterashämmare eller pilokarpin). Eftersom start av behandlingen med Gilenya också är förknippad med långsam hjärtfrekvens (se också avsnitt 4.8 Bradyarytmi), kan samtidig användning av dessa ämnen vid start av behandling med Gilenya associeras med svår bradykardi och hjärtblock. Beroende på risken för additiva effekter på hjärtfrekvensen, ska behandling med Gilenya inte påbörjas hos patienter som samtidigt behandlas med dessa substanser (se även avsnitt 4.5). För dessa patienter ska behandling med Gilenya endast övervägas om förväntade fördelar överväger de eventuella riskerna. Om behandling med Gilenya övervägs ska råd från en kardiolog inhämtas om byte till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen innan behandlingen påbörjas. Om behandling med läkemedel som sänker hjärtfrekvensen inte kan avbrytas, ska råd från en kardiolog inhämtas för att bestämma lämplig övervakning efter första dosen. Utökad övervakning under minst en natt rekommenderas (se även avsnitt 4.5).

QT-intervall

I en noggrann studie av QT-intervallet vid steady-state med doserna 1,25 eller 2,5 mg fingolimod, då fingolimods negativa kronotropa effekt fortfarande fanns, resulterade fingolimodbehandling i en förlängning av QTc-intervallet med en övre gräns för 90 % CI $\leq 13,0$ ms. Det finns inget samband mellan fingolimoddos/-exponering och respons i form av förlängning av QTc-intervallet. Det finns ingen konsekvent signal för att fingolimodbehandling är förenad med en ökad förekomst av avvikare från QTc-intervallet, endera absolut eller förändring från utgångsvärdet.

Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd. I multipel sklerosstudierna har kliniskt relevanta effekter på förlängning av QTc-intervallet inte observerats, men patienter med risk för QT-förlängning ingick inte i kliniska studier.

Läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet bör undvikas hos patienter med relevanta riskfaktorer, t.ex. hypokalemi eller medfödd QT-förlängning.

Immunhämmande effekter

Fingolimod har en immunhämmande effekt, som predisponerar patienter för en infektionsrisk inklusive opportunistiska infektioner, som kan vara dödliga och ökar risken för att utveckla lymfom och andra maligniteter, särskilt de i huden. Läkare ska noggrant övervaka patienter, särskilt de med samtidiga tillstånd eller kända faktorer, såsom tidigare immunhämmande behandling. Om den här risken är misstänkt bör behandlingen avbrytas av läkaren från fall till fall (se även avsnitt 4.4 "Infektioner" och "Kutana neoplasier" och avsnitt 4.8 "Lymfom").

Infektioner

En av Gilenyas centrala farmakodynamiska effekter är en dosberoende minskning av antalet perifera lymfocyter till 20-30 % av utgångsvärdet. Detta beror på det reversibla upptaget av lymfocyter i lymfvävnad (se avsnitt 5.1).

Innan behandling med Gilenya inleds bör en nyligen genomförd (dvs. inom 6 månader eller efter utsättning av tidigare behandling), fullständig blodstatus (CBC) finnas tillgänglig. Bedömningar av CBC är också rekommenderat periodvis under behandling, vid månad 3 och minst varje år därefter och vid tecken på infektion. Ett absolutantal lymfocyter $< 0,2 \times 10^9/l$, om det bekräftas, bör leda till behandlingsavbrott tills återhämtning, eftersom i kliniska studier avbröts behandlingen med fingolimod hos patienter med absolutantal lymfocyter $< 0,2 \times 10^9/l$.

Starten av behandling med Gilenya ska skjutas upp hos patienter med en svår aktiv infektion till dess att infektionen har gått över.

Patienter måste bedömas för deras immunitet mot varicella (vattkoppor) före behandling med Gilenya. Det rekommenderas att patienter utan en av läkare bekräftad historia av vattkoppor eller dokumentation av ett komplett vaccinationsprogram mot vattkoppor genomgår antikroppstester för varicella zoster-virus (VZV) innan behandling med Gilenya påbörjas. Ett komplett vaccinationsprogram för antikroppsnegativa patienter med varicellavaccin rekommenderas innan behandling med Gilenya påbörjas (se avsnitt 4.8). Behandlingsstarten med Gilenya ska skjutas upp i 1 månad så att vaccinet hinner få full effekt.

Effekten av Gilenya på immunsystemet kan öka risken för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.8). Effektiva diagnostiska och terapeutiska strategier ska användas till patienter med symtom på infektion under behandlingen. Vid bedömningen av en patient med misstänkt allvarlig infektion, bör remiss till en läkare med erfarenhet av behandling av infektioner övervägas. Patienter som får Gilenya ska instrueras att omgående rapportera symtom på infektion till sin läkare under behandling.

Om en patient utvecklar en allvarlig infektion, ska tillfälligt utsättande av Gilenya övervägas och risken ska vägas mot nytta innan behandlingen sätts in på nytt.

Fall av kryptokockmeningit (en svampinfektion), ibland dödlig, har rapporterats efter marknadsintroduktionen efter cirka 2-3 års behandling, ett exakt samband med behandlingstiden är dock okänt (se avsnitt 4.8). Patienter med symtom och tecken som överensstämmer med kryptokockmeningit (t.ex. huvudvärk åtföljd av psykiska förändringar såsom förvirring, hallucinationer och/eller personlighetsförändringar), bör genomgå snabb diagnostisk utvärdering. Om kryptokockmeningit diagnostiseras, bör behandling med fingolimod avbrytas och lämplig behandling sättas in. Ett tvärvetenskapligt samråd (dvs. med specialist på infektionssjukdom) bör göras om återinsättning av fingolimod är motiverad.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats vid behandling med fingolimod, sedan marknadsgodkännandet (se avsnitt 4.8). PML är en opportunistisk infektion som orsakas av John Cunningham-virus (JCV), vilket kan vara livshotande eller leda till svår funktionsnedsättning. Fall av PML har inträffat efter cirka 2-3 års monoterapi utan tidigare exponering för natalizumab, även om ett exakt samband med behandlingstiden är okänt. Ytterligare fall av PML har inträffat hos patienter som tidigare behandlats med natalizumab, som har ett känt samband med PML. PML kan endast ske i närvaro av en JCV-infektion. Om JCV-testning sker, bör det övervägas att inverkan av lymfopeni på noggrannheten hos anti-JCV-antikroppstester inte har studerats hos fingolimodbehandlade patienter. Det bör också noteras att en negativ anti-JCV-antikroppstest inte utesluter möjligheten till senare JCV-infektion. Innan behandling med fingolimod inleds, ska en MRT från utgångsläget finnas tillgänglig (vanligtvis inom 3 månader) som referens. Under rutinmässig MRT-undersökning (i enlighet med nationella och lokala rekommendationer), bör läkare vara uppmärksamma på skador som tyder på PML. MRT kan betraktas som en del av en ökad vaksamhet hos patienter, som anses löpa ökad risk för PML. Om PML misstänks, bör MRT göras omedelbart för diagnostiska ändamål och behandling med fingolimod bör stoppas tills PML har uteslutits.

Human papillomvirus- (HPV-) infektion, inklusive papillom, dysplasi, vårtor och HPV-relaterad cancer, har rapporterats under behandling med fingolimod efter marknadsgodkännandet. På grund av de immunsuppressiva egenskaperna hos fingolimod, bör vaccination mot HPV övervägas före behandling med fingolimod med beaktande av vaccinationsrekommendationer. Cancerscreening, inklusive Pap-test, rekommenderas enligt standardbehandling.

Efter behandlingsavbrott kan det ta upp till två månader innan fingolimod har eliminerats från kroppen och därför ska vaksamheten för infektioner upprätthållas under hela denna period. Patienter ska instrueras att rapportera symtom på infektion upp till två månader efter utsättande av fingolimod.

Makulaödem

Makulaödem med eller utan synsymtom har rapporterats hos 0,5 % av patienterna som behandlats med fingolimod 0,5 mg och uppträder vanligen under de första 3-4 behandlingsmånaderna (se avsnitt 4.8). En oftalmologisk bedömning rekommenderas därför 3-4 månader efter behandlingsstart. Om patienten rapporterar synstörningar vid någon tidpunkt under behandlingen, ska ögonbotten, inklusive makula, undersökas.

Patienter som tidigare haft uveit och patienter med diabetes mellitus löper ökad risk att drabbas av makulaödem (se avsnitt 4.8). Gilenya har inte studerats hos patienter med multipel skleros och samtidig diabetes mellitus. Det rekommenderas att patienter med multipel skleros och diabetes eller tidigare uveit genomgår en oftalmologisk bedömning före behandlingsstart samt uppföljande kontroller under behandling.

Fortsatt behandling med Gilenya hos patienter med makulaödem har inte utvärderats. Det rekommenderas att Gilenya sätts ut om en patient utvecklar makulaödem. Beslutet om huruvida behandlingen med Gilenya ska sättas in på nytt eller ej när makulaödemet har försvunnit måste fattas med hänsyn till de potentiella fördelarna och riskerna för den enskilda patienten.

Leverfunktion

Förhöjda leverenzzymer, särskilt alaninaminotransaminas (ALT) men även gammaglutamyltransferas (GGT) och aspartataminotransferas (ASAT) har rapporterats hos flera MS-patienter som behandlades med Gilenya. I kliniska prövningar uppträdde förhöjningar av ALT på $\geq 3x$ den övre normalgränsen (ULN) hos 8,0 % av de vuxna patienterna som behandlades med fingolimod 0,5 mg jämfört med hos 1,9 % av dem som fick placebo. Förhöjningar på 5x ULN uppträdde hos 1,8 % av patienterna på fingolimod och hos 0,9 % av patienterna på placebo. I kliniska prövningar sattes fingolimod ut om höjningen var större än 5x ULN. Hos vissa patienter höjdes levertransaminasnivåerna på nytt vid återinsättande av behandlingen, vilket stödjer ett samband med läkemedlet. I kliniska studier förekom förhöjda transaminaser när som helst under behandlingen, även om de flesta inträffade inom de första 12 månaderna. Serumtransaminasnivåerna återgick till normalvärden inom ca 2 månader efter utsättande av fingolimod.

Gilenya har inte studerats hos patienter med allvarlig befintlig leverskada (Child-Pugh-klass C) och ska inte användas till sådana patienter (se avsnitt 4.3).

På grund av fingolimods immunhämmande egenskaper, ska behandlingsstart skjutas upp hos patienter med aktiv virushepatit till dess att infektionen har gått över.

Färskas (dvs. inom de senaste 6 månaderna) transaminas- och bilirubinvärden ska finnas tillgängliga innan behandling med Gilenya påbörjas. I avsaknad av kliniska symtom ska levertransaminaser kontrolleras månad 1, 3, 6, 9 och 12 under behandling och därefter periodiskt. Om levertransaminaser stiger över 5x ULN, bör tätare kontroller införas, inklusive mätning av serumbilirubin och alkaliskt fosfat (ALP). Vid upprepad bekräftelse av levertransaminaser över 5x ULN, ska behandling med Gilenya avbrytas och endast återinsättas när levertransaminasvärdena har normaliserats.

Hos patienter som utvecklar symtom som tyder på leverdysfunktion, som oförklarligt illamående, kräkning, buksmärta, trötthet, anorexi eller gulsot och/eller mörk urin, ska leverenzzymer kontrolleras och Gilenya ska sättas ut om allvarlig leverskada bekräftas (till exempel levertransaminasnivåer som är högre än 5x ULN och/eller förhöjt serumbilirubin). Återinsättande av behandlingen beror på huruvida en annan orsak till leverskadan bestäms eller ej, och på patientens nytta av att återuppta behandlingen jämfört med risken för att leverdysfunktionen återkommer.

Även om det inte finns data som visar att patienter med befintlig leversjukdom löper ökad risk för att utveckla förhöjda leverfunktionsvärden vid behandling med Gilenya, ska försiktighet iakttas vid användning av Gilenya till patienter som har haft en allvarlig leversjukdom.

Påverkan på serologiska tester

Eftersom fingolimod minskar antalet lymfocyter i blodet via omfördelning i sekundära lymfoida organ, går det inte att använda lymfocyttätalet i perifert blod för att bedöma status för lymfocytundergrupper hos patienter som behandlas med Gilenya. Laboratorietester som använder cirkulerande mononukleära celler kräver större blodvolym på grund av det minskade antalet cirkulerande lymfocyter.

Effekter på blodtrycket

Patienter med hypertoni som inte kontrollerades med läkemedel uteslöts från medverkan i kliniska prövningar före godkännande och särskild försiktighet är indicerad om patienter med okontrollerad hypertoni behandlas med Gilenya.

I kliniska prövningar på MS steg det systoliska blodtrycket med i genomsnitt ca 3 mmHg och det diastoliska blodtrycket med i genomsnitt ca 1 mmHg hos patienter som behandlades med fingolimod 0,5 mg. Denna blodtryckshöjning upptäcktes ca 1 månad efter behandlingsstart och kvarstod med fortsatt behandling. I den tvååriga placebokontrollerade studien rapporterades hypertoni som biverkning hos 6,5 % av patienterna på fingolimod 0,5 mg och hos 3,3 % av patienterna på placebo. Därför ska blodtrycket kontrolleras regelbundet under behandling med Gilenya.

Effekter på andningen

Små dosberoende sänkningar av värden för forcerad expiratorisk volym (FEV₁) och diffusionskapacitet för koldioxid (DLCO) observerades efter 1 månads behandling med Gilenya och förblev sedan stabila. Gilenya ska användas med försiktighet till patienter med allvarlig respiratorisk sjukdom, lungfibros eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (se även avsnitt 4.8).

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Sällsynta fall av posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats vid dosen 0,5 mg i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.8). Symtom som rapporterades var plötsligt uppkommande, svår huvudvärk, illamående, kräkningar, förändrad mental status, synrubbingar och krampanfall. Symtom på PRES är vanligtvis reversibla, men kan utvecklas till ischemisk stroke eller hjärnblödning. Försenad diagnos och behandling kan leda till bestående neurologiska följsjukdomar. Vid misstanke om PRES ska Gilenya sättas ut.

Tidigare behandling med immunhämmande eller immunmodulerande terapier

Det finns inga studier som genomförts för att utvärdera effekt och säkerhet av Gilenya när patienter övergår från behandling med teriflunomid, dimetylfumarat eller alemtuzumab till Gilenya. När patienter ska gå över från en annan sjukdomsmodifierande behandling till Gilenya, måste halveringstiden och verkningmekanismen för den andra behandlingen övervägas för att undvika additiva immunhämmande effekter, samtidigt som man minimerar risken för sjukdomsreakivering. En CBC rekommenderas innan behandling med Gilenya så att immuneffekter av tidigare behandling (dvs. cytopeni) har klingat av.

Gilenya kan vanligen startas omedelbart efter utsättande av interferon eller glatirameracetat.

För dimetylfumarat bör washout-perioden vara tillräckligt lång för CBC att återhämta sig innan behandling med Gilenya påbörjas.

På grund av natalizumabs långa halveringstid, brukar eliminering ta upp till 2-3 månader efter utsättande av natalizumab. Teriflunomid elimineras också långsamt från plasma. Utan ett accelererat elimineringsförfarande kan clearance av teriflunomid från plasma ta från några månader upp till 2 år. Ett accelererat elimineringsförfarande, enligt definitionen i produktresumén för teriflunomid rekommenderas alternativt bör washout-perioden inte vara kortare än 3,5 månader. Varning angående eventuella åtföljande immunhämmande effekter krävs när patienter går över från natalizumab eller teriflunomid till Gilenya.

Alemtuzumab har djupgående och långvariga, immunhämmande effekter. Eftersom den faktiska varaktigheten av dessa effekter är okänd, rekommenderas att inte inleda behandling med Gilenya efter alemtuzumab, såvida inte nyttan av en sådan behandling klart överväger riskerna för den enskilda patienten.

Ett beslut om att använda långvarig samtidig behandling med kortikosteroider bör fattas efter noggrant övervägande.

Samtidig administrering med kraftfulla inducerare av CYP450

Kombinationen av fingolimod med kraftfulla inducerare av CYP450 bör användas med försiktighet. Samtidig behandling med johannesört rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Kutana neoplasier

Basalcellscancer (BCC) och andra kutana neoplasier, inklusive malignt melanom, skivepitelcancer, Kaposi sarkom och Merkelcellskarcinom, har rapporterats hos patienter som får Gilenya (se avsnitt 4.8). Vaksamhet för hudskador är motiverad och en medicinsk utvärdering av huden rekommenderas vid initiering och sedan var sjätte till tolfte månad, med hänsyn till klinisk bedömning. Patienten bör remitteras till en dermatolog om misstänkta skador upptäcks.

Eftersom det finns en potentiell risk för malign hudtillväxt, bör patienter som behandlas med fingolimod varnas för att utsättas för solljus utan skydd. Dessa patienter ska inte få samtidig behandling med UVB-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Kvinnor i fertil ålder

På grund av risken för fostret är fingolimod kontraindicerat under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod. Innan behandlingen påbörjas, måste kvinnor i fertil ålder informeras om denna risk för fostret, de måste ha ett negativt graviditetstest och de måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och under 2 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.3 och 4.6 och informationen i informationspaketet för läkare).

Tumefaktiva lesioner

Sällsynta fall av tumefaktiva lesioner i samband med MS-skov rapporterades efter marknadsföringsgodkännandet. Vid allvarliga skov bör MRT utföras för att utesluta tumefaktiva lesioner. Utsättning av Gilenya bör övervägas av läkaren på en bedömning från fall till fall med hänsyn till individuella fördelar och risker.

Återkomst av sjukdomsaktivitet (reboundeffekt) efter utsättning av fingolimod

Efter marknadsföringen har allvarlig exacerbation av sjukdomen observerats i sällsynta fall hos vissa patienter som avbryter behandlingen med fingolimod. Detta har i allmänhet observerats inom 12 veckor efter att fingolimod har satts ut, men har också rapporterats upp till 24 veckor efter avslutad behandling med fingolimod. Försiktighet ska därför iaktas vid upphörd behandling med fingolimod. Om utsättning av fingolimod anses nödvändigt, bör risk för återfall med exceptionellt hög sjukdomsaktivitet beaktas och patienterna ska övervakas för relevanta tecken och symtom och lämplig behandling ska inledas vid behov (se ”Behandlingsstopp” nedan).

Behandlingsstopp

Vid beslut att avbryta behandlingen med Gilenya behövs ett 6 veckors intervall utan behandling, baserat på halveringstid, för att rensa fingolimod från cirkulationen (se avsnitt 5.2). Lymfocytalen återgår gradvis till normala värden inom 1-2 månader efter behandlingsavbrott hos de flesta patienter (se avsnitt 5.1) även om fullständig återhämtning kan ta betydligt längre tid hos vissa patienter. Insättande av andra läkemedel under denna period leder till samtidig exponering för fingolimod. Användning av immunhämmande medel strax efter utsättande av Gilenya kan leda till en additiv effekt på immunsystemet, varför försiktighet är indicerad.

Försiktighet bör iaktas även vid upphörande av fingolimodbehandling på grund av risken för återfall (se ”Återkomst av sjukdomsaktivitet (reboundeffekt) efter utsättning av fingolimod” ovan). Om behandlingen med Gilenya anses nödvändig, ska patienterna övervakas under denna tid för relevanta tecken på ett eventuellt återfall.

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter liknar den hos vuxna och varningarna och försiktighetsåtgärderna för vuxna gäller därför också för pediatrika patienter.

Framför allt bör följande noteras vid förskrivning av Gilenya till pediatrika patienter:

- Försiktighetsåtgärder bör följas vid tidpunkten för den första dosen (se ”Bradyarytmi” ovan). Samma försiktighetsåtgärder som för den första dosen rekommenderas när patienter byts från den dagliga dosen 0,25 mg till 0,5 mg.
- I den kontrollerade, pediatrika studien D2311 har fall av kramper, ångest, nedstämdhet och depression rapporterats med en högre frekvens hos patienter som behandlades med fingolimod jämfört med patienter som behandlades med interferon beta-1a. Försiktighet krävs i denna undergruppspopulation (se ”Pediatrik population” i avsnitt 4.8).
- Måttliga, enstaka bilirubinökningar har noterats hos pediatrika patienter på Gilenya.
- Det rekommenderas att pediatrika patienter kompletterar alla immuniseringar enligt gällande immuniseringsanvisningar innan behandling med Gilenya inleds (se ”Infektioner” ovan).
- Det finns mycket begränsade data tillgängliga för pediatrika patienter i åldern 10–12 år, mindre än 40 kg eller vid Stadium <2 enligt Tanner (se avsnitt 4.8 och 5.1). Försiktighet krävs i dessa undergrupper på grund av den mycket begränsade kunskapen tillgänglig från den kliniska studien.
- Långsiktiga säkerhetsuppgifter i den pediatrika populationen är inte tillgängliga.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antineoplastiska, immunmodulerande eller immunhämmande läkemedel

Antineoplastiska, immunmodulerande eller immunhämmande läkemedel ska inte samadministreras på grund av risken för additiva effekter på immunsystemet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Försiktighet bör också iaktas när patienter går över från långverkande läkemedel med effekter på immunsystemet, såsom natalizumab, teriflunomid eller mitoxantron (se avsnitt 4.4). I kliniska studier på multipel skleros ökade inte infektionsfrekvensen vid samtidig behandling av skov med en kortvarig kortikosteroidbehandling.

Vaccination

Vaccination kan vara mindre effektiv under och upp till två månader efter behandling med Gilenya. Användning av levande, försvagade vacciner kan medföra en risk för infektioner och ska därför undvikas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Bradykardiinducerande substanser

Fingolimod har studerats i kombination med atenolol och diltiazem. Vid samtidig användning av fingolimod och atenolol i en interaktionsstudie på friska frivilliga, sjönk hjärtfrekvensen med ytterligare 15 % vid behandlingsstart med fingolimod, men denna effekt ses inte med diltiazem. Behandling med Gilenya ska inte påbörjas hos patienter som får betablockerare eller andra substanser som kan sänka hjärtfrekvensen, som antiarytmika av klass Ia och III, kalciumflödeshämmare (som verapamil eller diltiazem), ivabradin, digoxin, kolinesterashämmare eller pilokarpin, på grund av de potentiellt additiva effekterna på hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om behandling med Gilenya övervägs för dessa patienter, ska råd från en kardiolog inhämtas om byte till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen eller lämplig övervakning vid behandlingsstart. Utökad övervakning under minst en natt rekommenderas, om behandling med läkemedel som sänker hjärtfrekvensen inte kan avbrytas.

Andra substansers farmakokinetiska interaktioner med fingolimod

Fingolimod metaboliseras främst via CYP4F2. Andra enzymer, som CYP3A4, kan också bidra till dess metabolism, framför allt i fråga om stark inducering av CYP3A4. Potenta hämmare av transportproteiner förväntas inte påverka farmakokinetiken för fingolimod. Samtidig administrering av fingolimod och ketokonazol ledde till en 1,7-faldig ökning av exponeringen för fingolimod och fingolimodfosfat (AUC) genom inhibering av CYP4F2. Försiktighet ska iaktas med substanser som kan hämma CYP3A4 (proteashämmare, antimykotika av azoltyp, vissa makrolider som klaritromycin eller telitromycin).

Samtidig administrering av karbamazepin 600 mg två gånger dagligen vid steady-state och en enkeldos av fingolimod 2 mg minskade AUC för fingolimod och dess metabolit med ungefär 40 %. Andra starka CYP3A4-enzyminducerare, t.ex. rifampicin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz och johannesört kan minska AUC för fingolimod och dess metabolit åtminstone i denna omfattning. Eftersom detta skulle kunna försämra effekten, bör samtidig administrering användas med försiktighet. Samtidig behandling med johannesört rekommenderas dock inte (se avsnitt 4.4).

Fingolimods farmakokinetiska interaktioner med andra substanser

Det är inte troligt att fingolimod interagerar med substanser som främst elimineras via CYP450-enzymerna eller via substrat för de viktigaste transportproteinerna.

Samtidig administrering av fingolimod och ciklosporin förändrade inte exponeringen för ciklosporin eller fingolimod. Därför förväntas fingolimod inte påverka farmakokinetiken för läkemedel som är substrat för CYP3A4.

Samtidig administrering av fingolimod och orala preventivmedel (etinylestradiol och levonorgestrel) ledde inte till någon förändring i exponeringen för det orala preventivmedlet. Inga interaktionsstudier har utförts med orala preventivmedel som innehåller andra progestagener, men fingolimod förväntas inte ha någon effekt på deras exponering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos kvinnor

Fingolimod är kontraindicerat hos kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.3). Därför måste ett negativt graviditetstest finnas tillgängligt innan behandling påbörjas hos kvinnor i fertil ålder och information ska ges om den allvarliga risk för fostret som läkemedlet kan utgöra. Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och under 2 månader efter utsättande av Gilenya, eftersom fingolimod tar ungefär 2 månader för att elimineras ur kroppen efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Särskilda åtgärder ingår också i informationspaketet för läkare. Dessa åtgärder måste genomföras innan fingolimod förskrivs till kvinnliga patienter och under behandling.

Vid stopp av fingolimodbehandling för planering av graviditet bör eventuell återkomst av sjukdomsaktivitet tas i beaktande (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Baserat på erfarenhet hos människa, antyder data efter marknadsföringsgodkännandet att användning av fingolimod är förknippad med en tvåfaldigt ökad risk för större, medfödda missbildningar vid administrering under graviditeten, jämfört med den observerade frekvensen hos den allmänna befolkningen (2-3 %, EUROCAT).

Följande större missbildningar var mest frekvent rapporterade:

- Medfödd hjärtsjukdom som förmaks- och ventrikulära septumdefekter, Fallots tetrad
- Renala abnormiteter
- Muskuloskeletala abnormiteter

Det finns inga data om fingolimods effekter på värkarbete och förlossning.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, däribland förlust av fostret och organdefekter, i synnerhet truncus arteriosus persistens och ventrikelseptumdefekt (se avsnitt 5.3). Vidare är det känt att den receptor som påverkas av fingolimod (sfingosin 1-fosfatreceptor) är involverad i kärlbildningen under embryogenesen.

Följaktligen är fingolimod kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Behandling med fingolimod ska avbrytas 2 månader före en planerad graviditet (se avsnitt 4.4). Om en kvinna blir gravid under behandlingen måste fingolimod sättas ut. Medicinsk rådgivning bör ges om risken för skadliga effekter på fostret i samband med behandling, och ultraljudsundersökningar ska utföras.

Amning

Under laktation utsöndras fingolimod i mjölk hos behandlade djur (se avsnitt 5.3). På grund av risken för allvarliga biverkningar av fingolimod hos diande barn, ska kvinnor som får Gilenya inte amma.

Fertilitet

Data från prekliniska studier tyder inte på att fingolimod skulle vara förenat med en ökad risk för försämrad fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gileny har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Emellertid, yrsel eller dåsigheit kan ibland förekomma vid behandlingsstart med Gileny. Vid start av behandling med Gileny bör patienter observeras under 6 timmar (se avsnitt 4.4 Bradyarytmi).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som rapporterades för Gileny 0,5 mg i studierna D2301 (FREEDOMS) och D2309 (FREEDOMS II) visas nedan. Biverkningar som härrör från erfarenhet efter marknadsföringsgodkännandet av Gileny via spontana fallrapporter eller litteraturfall rapporteras också. Frekvenserna definierades med användning av följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar i tabellform

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga:	Influensa Sinusit
Vanliga:	Infektioner med herpesvirus Bronkit Tinea versicolor
Mindre vanliga:	Pneumoni
Ingen känd frekvens:	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)** Kryptokockinfektioner**
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Vanliga:	Basalcellscancer
Mindre vanliga:	Malignt melanom****
Sällsynta:	Lymfom*** Skivepitelcancer****
Mycket sällsynta:	Kaposi sarkom****
Ingen känd frekvens:	Merkelcellskarcinom***
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	Lymfopeni Leukopeni
Mindre vanliga:	Trombocytopeni
Ingen känd frekvens:	Perifert ödem***
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens:	Överkänslighetsreaktioner, inklusive utslag, urtikaria och angioödem vid behandlingsstart***
Psykiska störningar	
Vanliga:	Depression
Mindre vanliga:	Sänkt stämningsläge
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk
Vanliga:	Yrsel Migrän
Mindre vanliga:	Kramper
Sällsynta:	Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)*
Ingen känd frekvens:	Allvarlig förvärring av sjukdomen efter utsättning av Gileny***

Ögon	
Vanliga:	Dimsyn
Mindre vanliga:	Makulaödem
Hjärtat	
Vanliga:	Bradykardi AV-block
Mycket sällsynta:	T-vågsinversion***
Blodkärl	
Vanliga:	Hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga:	Hosta
Vanliga:	Dyspné
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré
Mindre vanliga:	Illamående***
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Eksem Alopeci Pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Ryggvärk
Vanliga:	Myalgi Artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga:	Asteni
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Förhöjda leverenzymmer (förhöjt ALAT, gammaglutamyltransferas, aspartattransaminas)
Vanliga:	Förhöjda triglycerider i blodet
Mindre vanliga:	Sänkt neutrofiltal
<p>* Redovisas ej i studierna FREEDOMS, FREEDOMS II och TRANSFORMS. Frekvenskategorin var baserad på en beräknad exponering på cirka 10 000 patienter för fingolimod i alla kliniska studier.</p> <p>** PML och kryptokockinfektioner (inklusive fall av kryptokockmeningit) har rapporterats efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.4).</p> <p>*** Biverkningar från spontana biverkningsrapporter och litteratur.</p> <p>**** Frekvenskategori och riskbedömning baserades på en beräknad exponering av mer än 24 000 patienter för fingolimod 0,5 mg i alla kliniska prövningar.</p>	

Beskrivning av valda biverkningar

Infektioner

I kliniska studier på multipel skleros var den totala frekvensen av infektioner (65,1 %) vid dosen 0,5 mg likartad den för placebo. Emellertid var infektioner i nedre luftvägarna, främst bronkit och i mindre utsträckning herpesinfektion och pneumoni, vanligare hos Gilenya-behandlade patienter.

Några fall av disseminerad herpesinfektion, inklusive dödsfall, har rapporterats även vid dosen 0,5 mg.

Efter marknadsintroduktion har fall av infektioner med opportunistiska patogener, såsom virus (t.ex. varicella zoster-virus [VZV], John Cunningham-virus [JCV], som orsakar progressiv multifokal leukoencefalopati, herpes simplex-virus [HSV]), svamp (t.ex. cryptococci inklusive kryptokockmeningit) eller bakterier (t.ex. atypiska mycobacterium), rapporterats, varav några har varit dödliga (se avsnitt 4.4).

Human papillomvirus- (HPV-) infektion, inklusive papillom, dysplasi, vårtor och HPV-relaterad cancer, har rapporterats under behandling med fingolimod efter marknadsgodkännandet. På grund av de immunsuppressiva egenskaperna hos fingolimod, bör vaccination mot HPV övervägas före behandling med fingolimod med beaktande av vaccinationsrekommendationer. Cancerscreening, inklusive Pap-test, rekommenderas enligt standardbehandling.

Makulaödem

I studier på multipel skleros uppträdde makulaödem hos 0,5 % av patienterna som behandlades med den rekommenderade dosen 0,5 mg och hos 1,1 % av patienterna som behandlades med den högre dosen 1,25 mg. Majoriteten av fallen inträffade inom de första 3-4 behandlingsmånaderna. Några patienter fick dimsyn eller försämrad synskärpa, men andra var asymtomatiska och diagnostiserades vid rutinmässig oftalmologisk undersökning. Generellt förbättrades makulaödemet eller försvann spontant efter utsättande av Gilenya. Risken för återfall om behandlingen sätts in på nytt har inte utvärderats.

Incidensen av makulaödem är högre hos MS-patienter som tidigare haft uveit (17 % för patienter med tidigare uveit mot 0,6 % för patienter utan tidigare uveit). Gilenya har inte studerats hos patienter med multipel skleros och samtidig diabetes mellitus, en sjukdom som är associerad med ökad risk för makulaödem (se avsnitt 4.4). I studier på njurtransplanterade patienter i vilka patienter med diabetes mellitus ingick, resulterade behandling med fingolimod 2,5 mg och 5 mg i en tvåfaldig ökning av incidensen av makulaödem.

Bradyarytmi

Behandlingsstart med Gilenya orsakar en övergående sänkning av hjärtfrekvensen och kan även vara förenad med fördröjd atrioventrikulär överledning. I studier på multipel skleros observerades den maximala sänkningen av hjärtfrekvensen inom 6 timmar efter behandlingsstart, med sänkningar av den genomsnittliga hjärtfrekvensen med 12-13 slag per minut för Gilenya 0,5 mg. Sällsynta fall av hjärtfrekvenser under 40 slag per minut hos vuxna och under 50 slag per minut hos pediatrika patienter, observerades hos patienter på Gilenya 0,5 mg. Den genomsnittliga hjärtfrekvensen återgick mot utgångsvärdet inom 1 månad med kronisk behandling. Bradykardi var generellt asymtomatisk, men vissa patienter upplevde milda till måttliga symtom, däribland hypotension, yrsel, trötthet och/eller hjärtklappning, som försvann inom de första 24 timmarna efter behandlingsstart (se också avsnitt 4.4 och 5.1).

I kliniska studier på multipel skleros upptäcktes AV-block av grad I (förlängt PR-intervall på EKG) efter behandlingsstart hos vuxna och pediatrika patienter. I kliniska prövningar hos vuxna uppkom det hos 4,7 % av patienterna på fingolimod 0,5 mg, hos 2,8 % av patienterna på intramuskulärt interferon beta-1a och hos 1,6 % av patienterna på placebo. AV-block av grad II upptäcktes hos mindre än 0,2 % av de vuxna patienterna på Gilenya 0,5 mg. Efter introduktion på marknaden har enstaka rapporter om spontant övergående, fullständigt AV-block observerats under de sex timmarnas övervakningsperiod efter den första dosen av Gilenya. Patienterna återhämtade sig spontant. Överledningsavvikelse som observerats både i kliniska studier och efter marknadsintroduktion var vanligtvis övergående, asymtomatiska och försvann inom de första 24 timmarna efter behandlingsstart. De flesta patienterna behövde ingen medicinsk behandling, men en patient på Gilenya 0,5 mg fick isoprenalin för asymtomatiskt AV-block av grad II, Mobitz typ I.

Efter marknadsintroduktion har enstaka, fördröjda händelser, inklusive övergående asystoli och oförklarlig död, inträffat inom 24 timmar efter den första dosen. Dessa fall har komplicerats av samtidigt givna läkemedel och/eller tidigare sjukdom. Orsakssambandet mellan sådana händelser och Gilenya är osäkert.

Blodtryck

I studier på multipel skleros var Gilenya 0,5 mg förenat med en genomsnittlig ökning på ca 3 mmHg av det systoliska blodtrycket och ca 1 mmHg av det diastoliska blodtrycket som manifesterades ca 1 månad efter behandlingsstart. Denna blodtryckshöjning kvarstod vid fortsatt behandling. Hypertoni rapporterades hos 6,5 % av patienterna på fingolimod 0,5 mg och hos 3,3 % av patienterna på placebo. Efter marknadsintroduktion har fall av hypertoni rapporterats under den första månaden efter behandlingsstart och på den första dagen av behandling, som kan kräva behandling med blodtryckssänkande medel eller att behandling med Gilenya avslutas (se även avsnitt 4.4 Effekter på blodtrycket).

Leverfunktion

Förhöjda leverenzymerna har rapporterats hos vuxna och pediatrika MS-patienter som behandlades med Gilenya. I studier på multipel skleros upplevde 8,0 % och 1,8 % av de vuxna patienterna som behandlades med Gilenya 0,5 mg en asymtomatisk förhöjning av ALT med $\geq 3x$ ULN (övre normalgräns) respektive $\geq 5x$ ULN. Hos vissa patienter höjdes levertransaminasnivåerna på nytt vid återinsättande av behandlingen, vilket stödjer ett samband med läkemedlet. I kliniska studier förekom förhöjda transaminaser när som helst under behandlingen, även om de flesta inträffade inom de första 12 månaderna. ALT-nivåerna återgick till normalvärden inom ca 2 månader efter utsättande av Gilenya. Hos ett litet antal patienter (N=10 på 1,25 mg, N=2 på 0,5 mg) med ALT-förhöjningar $\geq 5x$ ULN som fortsatte med behandlingen med Gilenya, återgick ALT-värdena till normalvärden inom ca 5 månader (se även avsnitt 4.4 Leverfunktion).

Fall av kramper, däribland status epilepticus, har rapporterats vid användning av Gilenya i kliniska studier och efter marknadsgodkännandet.

Nervsystemet

I kliniska studier inträffade sällsynta fall av händelser med nervsystemet hos patienter, som behandlades med högre doser av fingolimod (1,25 mg eller 5,0 mg) inkluderande ischemisk och hemorragisk stroke och neurologiska atypiska störningar, såsom akut disseminerad encefalomyelit (ADEM)-liknande händelser.

Kärlhändelser

Sällsynta fall av perifer arteriell ocklusiv sjukdom hos patienter som behandlades med högre doser av fingolimod (1,25 mg).

Andningssystemet

Små dosberoende sänkningar av värden för forcerad expiratorisk volym (FEV₁) och diffusionskapacitet för kolmonoxid (DLCO) observerades efter 1 månads behandling med Gilenya och förblev sedan stabila. Efter 24 månader var sänkningen från utgångsvärdet för förväntat FEV₁ 2,7 % för fingolimod 0,5 mg och 1,2 % för placebo, en skillnad som försvann efter behandlingsavbrott. För DLCO var sänkningarna efter 24 månader 3,3 % för fingolimod 0,5 mg och 2,7 % för placebo.

Lymfom

Det har förekommit fall av lymfom av olika varianter, både i kliniska studier och efter marknadsintroduktionen, däribland ett dödsfall i Epstein-Barr-virus (EBV)-positivt B-cellslymfom. Förekomsten av lymfomfall (B-cells- och T-cells-) var i kliniska prövningar högre än förväntat i den allmänna befolkningen. Vissa fall av T-cellslymfom rapporterades också efter marknadsgodkännandet, inklusive fall av kutant T-cellslymfom (mycosis fungoides).

Hemofagocytiskt syndrom

Mycket sällsynta fall av hemofagocytiskt syndrom (HPS) med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som behandlats med fingolimod i samband med en infektion. HPS är ett sällsynt tillstånd som har beskrivits i samband med infektioner, immunosuppression och en mängd olika autoimmuna sjukdomar.

Pediatrik population

I den kontrollerade, pediatrika studien D2311 (se avsnitt 5.1) var säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter (i åldern 10 till under 18 år) som fick fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg dagligen överensstämmande med den som ses hos vuxna patienter. Försiktighet krävs i denna undergrupp på grund av den mycket begränsade kunskapen tillgänglig från den kliniska studien.

I den pediatrika studien rapporterades fall av kramper hos 5,6 % av fingolimodbehandlade patienter och 0,9 % av patienter som behandlades med interferon beta-1a.

Depression och ångest är kända för att inträffa med ökad frekvens i multipel sklerospopulationen. Depression och ångest har också rapporterats hos pediatrika patienter som behandlats med fingolimod.

Måttliga, enstaka bilirubinökningar har noterats hos pediatrika patienter på fingolimod.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Enkeldoser upp till 80 gånger den rekommenderade dosen (0,5 mg) tolererades väl av vuxna, friska försökspersoner. Vid 40 mg rapporterade 5 av 6 försökspersoner lindrigt tryck eller obehag över bröstet, vilket överensstämde kliniskt med en liten luftvägsreaktivitet.

Fingolimod kan ge bradykardi vid behandlingens början. Den minskade hjärtfrekvensen börjar oftast inom en timme efter första dosen och är kraftigast inom 6 timmar. Den negativa kronotropa effekten av Gilenya kvarstår efter 6 timmar och försvagas gradvis under de följande dagarna med behandling (se avsnitt 4.4 för detaljer). Det har förekommit rapporter om långsam, atrioventrikulär överledning, med isolerade rapporter om övergående, fullständigt AV-block, som spontant försvann (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Om överdosering utgör första exponeringen för Gilenya är det viktigt att övervaka patienter med en kontinuerlig EKG-mätning och kontroll av hjärtfrekvens och blodtryck varje timme, åtminstone under de första 6 timmarna (se avsnitt 4.4).

Om hjärtfrekvensen är <45 slag per minut hos vuxna, <55 slag per minut hos pediatrika patienter i åldern 12 år och äldre, eller <60 slag per minut hos pediatrika patienter i åldern 10 till under 12 år, efter 6 timmar eller om EKG vid 6 timmar efter den första dosen visar ett AV-block av grad II eller högre eller ett QTc-intervall ≥ 500 ms, ska övervakningen utökas till åtminstone över en natt och tills symtomen har upphört. Förekomsten av AV-block av grad III ska också leda till utökad övervakning, med övervakning över natten.

Varken dialys eller plasmautbyte eliminerar fingolimod från kroppen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA27

Verkningsmekanism

Fingolimod är en sfingosin 1-fosfatreceptormodulator. Fingolimod metaboliseras av sfingosinkinase till den aktiva metaboliten fingolimodfosfat. Fingolimodfosfat binder vid låga nanomolära koncentrationer till sfingosin 1-fosfat-(S1P)-receptor 1 på lymfocyter och passerar snabbt blod-hjärnbarriären för att binda till S1P-receptor 1 på neurala celler i centrala nervsystemet (CNS). Genom att verka som funktionella antagonister till S1P-receptorer på lymfocyter, blockerar fingolimodfosfat lymfocyternas förmåga att lämna lymfkörtlarna, vilket orsakar omfördelning snarare än förstörelse av lymfocyter. Djurstudier har visat att denna omfördelning minskar infiltrationen av patogena lymfocyter, inklusive pro-inflammatoriska Th17-celler, till CNS, där de skulle ha medverkat till nervinflammation och skada på nervvävnad. Djurstudier och experiment *in vitro* tyder på att fingolimod kan verka via interaktion med S1P-receptorer på neurala celler.

Farmakodynamisk effekt

Inom 4-6 timmar efter den första dosen av fingolimod 0,5 mg minskar antalet lymfocyter till ca 75 % av utgångsvärdet i perifert blod. Vid fortsatt daglig administrering fortsätter lymfocyttallet att sjunka över en tvåveckorsperiod och når ett lägsta värde på ca 500 celler/mikroliter eller ca 30 % av utgångsvärdet. Arton procent av patienterna uppnådde ett lägsta värde under 200 celler/mikroliter vid minst ett tillfälle. Låga lymfocytantal bibehålls med kronisk daglig dosering. Majoriteten av T- och B-lymfocyterna passerar regelbundet genom lymfoida organ och det är främst dessa celler som påverkas av fingolimod. Cirka 15-20 % av T-lymfocyterna är av fenotypen effektor-minnes-T-celler, som är viktiga för perifer immunövervakning. Eftersom denna undergrupp av lymfocyter oftast inte beger sig till lymfoida organ, påverkas den inte av fingolimod. Inom några dagar efter utsättande av fingolimod ökar antalet perifera lymfocyter och typiskt uppnås normala värden inom en till två månader. Kronisk dosering av fingolimod leder till en liten sänkning av neutrofila till ca 80 % av utgångsvärdet. Monocyter påverkas inte av fingolimod.

Fingolimod orsakar en övergående sänkning av hjärtfrekvensen och minskad atrioventrikulär överledning vid behandlingsstart (se avsnitt 4.4 och 4.8). Den största sänkningen av hjärtfrekvensen ses inom 6 timmar efter dosering och 70 % av den negativa kronotropa effekten uppnås den första dagen. Vid fortsatt administrering återgår hjärtfrekvensen till utgångsvärdet inom en månad. Den sänkning av hjärtfrekvensen som induceras av fingolimod kan reverseras med parenterala doser av atropin eller isoprenalin. Inhalerat salmeterol har också visats ha en blygsam positiv kronotrop effekt. Vid start av behandling med fingolimod sker en ökning av prematura förmakskontraktioner, men frekvensen av förmaksflimmer/-fladder eller kammararytmier eller ektopi ökar inte. Fingolimodbehandling är inte förenad med minskad hjärtminutvolym. Hjärtats autonoma respons, inklusive hjärtfrekvensens dygnsvariation och respons på ansträngning, påverkas inte av behandling med fingolimod.

S1P4 kan delvis bidra till effekten, men var inte huvudreceptorn ansvarig för sänkning av lymfocytantal. Verkningsmekanismen för bradykardi och vasokonstriktion studerades även *in vitro* hos marsvin samt isolerad kaninaorta och -kransartär. Man drog slutsatsen att bradykardi kunde förmedlas primärt genom aktivering av inåtriktad kaliumkanal- eller G-proteinaktiverad inåtriktad K⁺-kanal (IKACH/GIRK) och att vasokonstriktion verkar förmedlas av en Rho-kinas- och kalciumberoende mekanism.

Behandling med en enkeldos eller flera doser fingolimod 0,5 och 1,25 mg under två veckor är inte förenad med någon påvisbar ökning av luftvägsmotståndet mätt som FEV₁ och forcerat expiratoriskt flöde (FEF) 25-75. Enkeldoser av fingolimod ≥ 5 mg (10 gånger den rekommenderade dosen) är dock förenade med en dosberoende ökning av luftvägsmotståndet. Fingolimodbehandling med multipla doser på 0,5, 1,25 eller 5 mg är inte förenad med nedsatt syresättning eller nedsatt syremättnad vid ansträngning eller med ökad luftvägsreaktivitet för metakolin. Försökspersoner på fingolimodbehandling svarar med normal bronkvidgning på inhalede betaantagonister.

Klinisk effekt och säkerhet

Gilenyas effekt har visats i två studier som utvärderade dagliga engångsdoser av fingolimod 0,5 mg och 1,25 mg till vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS). Båda studierna inkluderade vuxna patienter som hade haft ≥ 2 skov under de 2 föregående åren eller ≥ 1 skov under det föregående året. EDSS-poängen (Expanded Disability Status Score) låg mellan 0 och 5,5. En tredje studie som riktar sig till samma vuxna patientgrupp slutfördes efter godkännande av Gilenya.

Studie D2301 (FREEDOMS) var en 2-årig randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie på 1 272 patienter (n=425 på 0,5 mg, 429 på 1,25 mg, 418 på placebo). Medianvärden för karakteristika vid studiestarten var: ålder 37 år, sjukdomsduration 6,7 år och EDSS-poäng 2,0. Studieresultaten visas i tabell 1. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan doserna 0,5 mg och 1,25 mg i något av effektmåten.

Tabell 1 Studie D2301 (FREEDOMS): huvudresultat

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliniska effektmått		
Annualiserad skovfrekvens (primärt effektmått)	0,18**	0,40
Procentandel patienter som var skovfria efter 24 månader	70 %**	46 %
Andel med 3-månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning†	17 %	24 %
Riskkvot (95 % CI)	0,70 (0,52; 0,96)*	
MR-effektmått		
Medianantal (genomsnitt) ny tillkomna eller nyligen förstörade T2-lesioner över 24 månader	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Medianantal (genomsnitt) Gd-förstärkta lesioner efter 24 månader	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Medianvärdet (genomsnitt) för procentuell förändring av hjärnvolumen över 24 månader	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progression av funktionsnedsättning definieras som en ökning med 1 EDSS-poäng bekräftad 3 månader senare ** p<0,001, *p<0,05 jämfört med placebo Alla analyser av kliniska effektmått var intent-to-treat. MR-analyser använde utvärderbara dataset.		

Patienter som fullföljde FREEDOMS 24-månaders grundstudie kunde gå med i en dosblind förlängningsstudie (D2301E1) och få fingolimod. Totalt deltog 920 patienter (n=331 fortsatte på 0,5 mg, 289 fortsatte på 1,25 mg, 155 bytte från placebo till 0,5 mg och 145 bytte från placebo till 1,25 mg). Efter 12 månader (månad 36), var 856 patienter (93 %) fortfarande inkluderade. Mellan månad 24 och 36, var den årliga skovfrekvensen (ARR) för patienter på fingolimod 0,5 mg i grundstudien som stod kvar på 0,5 mg 0,17 (0,21 i grundstudien). ARR för patienter som bytt från placebo till fingolimod 0,5 mg var 0,22 (0,42 i grundstudien).

Jämförbara resultat visades i en upprepade 2-årig randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie på fingolimod på 1 083 patienter (n=358 på 0,5 mg, 370 på 1,25 mg, 355 på placebo) med RRMS (D2309; FREEDOMS 2). Medianvärden för utgångsvärden vid behandlingsstart (baseline) var: ålder 41 år, sjukdomsduration 8,9 år, EDSS-poäng 2,5.

Tabell 2 Studie D2309 (FREEDOMS 2): huvudresultat

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliniska effektmått		
Annualiserad skovfrekvens (primärt effektmått)	0,21**	0,40
Procentandel patienter som var skovfria efter 24 månader	71,5 %**	52,7 %
Andel med 3-månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning†	25 %	29 %
Risikkvot (95 % CI)	0,83 (0,61; 1,12)	
MR-effektmått		
Medianantal (genomsnitt) nytillkomna eller nyligen förstörade T2-lesioner över 24 månader	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Medianantal (genomsnitt) Gd-förstärkta lesioner efter 24 månader	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Medianvärdet (genomsnitt) för procentuell förändring av hjärnvolumen över 24 månader	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progression av funktionsnedsättning definieras som en ökning med 1 EDSS-poäng bekräftad 3 månader senare ** p<0,001 jämfört med placebo Alla analyser av kliniska effektmått var intent-to-treat. MR-analyser använde utvärderbara dataset.		

Studie D2302 (TRANSFORMS) var en 1-årig, randomiserad, dubbelblind, dubbeldummy, fas III-studie med aktiv kontroll (interferon beta-1a) på 1 280 patienter (n=429 på 0,5 mg, 420 på 1,25 mg, 431 på interferon beta-1a, 30 µg givet som intramuskulär injektion en gång i veckan). Medianvärden för karakteristika vid studiestarten var: ålder 36 år, sjukdomsduration 5,9 år och EDSS-poäng 2,0. Studieresultaten visas i tabell 3. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan doserna 0,5 mg och 1,25 mg i något av studiens effektmått.

Tabell 3 Studie D2302 (TRANSFORMS): huvudresultat

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta- 1a, 30 mikrog
Kliniska effektmått		
Annualiserad skovfrekvens (primärt effektmått)	0,16**	0,33
Procentandel patienter som var skovfria efter 12 månader	83 %**	71 %
Andel med 3-månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning†	6 %	8 %
Risikkvot (95 % CI)	0,71 (0,42; 1,21)	
MR-effektmått		
Medianantal (genomsnitt) nytillkomna eller nyligen förstörade T2-lesioner över 12 månader	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Medianantal (genomsnitt) Gd-förstärkta lesioner efter 12 månader	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Medianvärdet (genomsnitt) för procentuell förändring av hjärnvolumen över 12 månader	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Progression av funktionsnedsättning definieras som en ökning med 1 EDSS-poäng bekräftad 3 månader senare * p<0,01, **p<0,001 jämfört med interferon beta-1a Alla analyser av kliniska effektmått var intent-to-treat. MR-analyser använde utvärderbara dataset.		

Patienter som fullföljde TRANSFORMS 12-månaders grundstudie kunde gå med i en dosblind förlängning (D2302E1) och få fingolimod. Totalt deltog 1 030 patienter, men 3 av dessa patienter fick ingen behandling (n=356 fortsatte på 0,5 mg, 330 fortsatte på 1,25 mg, 167 bytte från interferon beta-1a till 0,5 mg och 174 från interferon beta-1a till 1,25 mg). Efter 12 månader (månad 24), var 882 patienter (86 %) fortfarande inkluderade. Mellan månad 12 och 24, var ARR för patienter med fingolimod 0,5 mg i grundstudien som stod kvar på 0,5 mg 0,20 (0,19 i grundstudien). ARR för patienter som bytte från interferon beta-1a till fingolimod 0,5 mg var 0,33 (0,48 i grundstudien).

Poolade resultat av studierna D2301 och D2302 visade en konsekvent och statistiskt signifikant sänkning av den annualiserade skovfrekvensen jämfört med jämförelseläkemedlet i subgrupper uppdelade efter kön, ålder, tidigare behandling mot multipel skleros, sjukdomsaktivitet eller nivå av funktionsnedsättning vid studiestart.

Ytterligare analyser av data från kliniska prövningar visar på en enhetlig behandlingseffekt hos subgrupper av patienter med mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros.

Pediatrik population

Effekten och säkerheten av dagliga engångsdoser av fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg (dos vald utifrån kroppsvikt och exponeringsmätningar) har fastställts hos barn i åldern 10 till <18 år med skovvis förlöpande multipel skleros.

Studie D2311 (PARADIGMS) var en dubbelblind, dubbeldummy, aktivt kontrollerad studie med en flexibel varaktighet upp till 24 månader, med 215 patienter 10 till <18 år (n=107 på fingolimod, 108 på interferon beta-1a 30 mikrog genom intramuskulär injektion en gång i veckan).

Medianvärdena för egenskaper vid behandlingsstart var: ålder 16 år, mediansjukdomstid 1,5 år och EDSS-poäng 1,5. Majoriteten av patienterna var Stadium 2 eller högre (94,4 %) enligt Tanner och vägde >40 kg (95,3 %). Sammanlagt fullbordade 180 (84 %) patienter huvudfasen på studieläkemedel (n=99 [92,5 %] på fingolimod, 81 [75 %] på interferon beta-1a). Resultatutfallen visas i tabell 4.

Tabell 4 Studie D2311 (PARADIGMS): huvudresultat

	Fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 mikrog
Kliniska effektmått	N=107	N=107 [#]
Annualiserad skovfrekvens (primärt effektmått)	0,122**	0,675
Procentandel patienter som var skovfria efter 24 månader	85,7**	38,8
MR-effektmått		
Annualiserat antal nytillkomna eller nyligen förstörade T2-lesioner	n=106	n=102
Justerat medelvärde	4,393**	9,269
Antal Gd-förstärkta T1-lesioner per skanning upp till månad 24	n=105	n=95
Justerat medelvärde	0,436**	1,282
Annualiserad hastighet av hjärnatrofi från behandlingsstart upp till månad 24	n=96	n=89
Minsta kvadratiske medelvärdet (Least Square Mean)	-0,48*	-0,80
#	En patient som randomiserades för att få interferon beta-1a genom intramuskulär injektion kunde inte svälja dubbeldummyläkemedlet och avbröt studien. Patienten uteslöts från den fullständiga analys- och säkerhetsuppsättningen.	
*	p<0,05, ** p<0,001, jämfört med interferon beta-1a.	
	Alla analyser av kliniska effektmått var på den fullständiga analysuppsättningen.	

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska data erhöles från vuxna, friska försökspersoner, njurtransplanterade vuxna patienter och vuxna patienter med multipel skleros.

Den farmakologiskt aktiva metabolit som svarar för effekten är fingolimodfosfat.

Absorption

Fingolimod absorberas långsamt (t_{max} 12-16 timmar) och i hög grad ($\geq 85\%$). Den apparenta absoluta orala biotillgängligheten är 93 % (95 % konfidensintervall: 79-111 %). Steady state-koncentrationer i blodet uppnås inom 1 till 2 månader efter administrering en gång om dagen och ligger på en nivå som är ca 10 gånger högre än den koncentration som erhålls med den initiala dosen.

Födointag förändrar inte C_{max} eller exponering (AUC) för fingolimod. C_{max} för fingolimodfosfat minskade något med 34 %, men AUC var oförändrad. Således kan Gilenya tas utan hänsyn till måltider (se avsnitt 4.2).

Distribution

Fingolimod distribueras i hög grad i röda blodkroppar med en fraktion i blodkroppar på 86 %. Fingolimodfosfat har ett mindre upptag i blodkroppar på <17 %. Fingolimod och fingolimodfosfat binds i hög grad till proteiner (>99 %).

Fingolimod distribueras i hög grad till kroppsvävnader med en distributionsvolym på ca 1 200±260 liter. En studie på fyra friska individer som fick en intravenös enkeldos av en analog av fingolimod märkt med radioaktivt jod visade att fingolimod passerar över till hjärnan. I en studie på 13 manliga patienter med multipel skleros som fick Gilenya 0,5 mg/dag var den genomsnittliga mängden av fingolimod (och fingolimodfosfat) i ejakulat vid steady-state ungefär 10 000 gånger lägre än den oralt administrerade dosen (0,5 mg).

Metabolism

Fingolimod transformeras hos människa genom reversibel stereoselektiv fosforylering till den farmakologiskt aktiva (S)-enantiomeren av fingolimodfosfat. Fingolimod elimineras genom oxidativ biotransformation, som katalyseras huvudsakligen via CYP4F2 och möjligen andra isoenzymer och efterföljande fettsyraliknande nedbrytning till inaktiva metaboliter. Bildning av farmakologiskt inaktiva, opolära ceramidanaloger av fingolimod observerades också. Det huvudsakliga enzymet involverat i metabolismen av fingolimod är delvis identifierat och kan vara antingen CYP4F2 eller CYP3A4.

Efter administrering av en oral enkeldos av [¹⁴C]-fingolimod är de huvudsakliga fingolimodrelaterade komponenterna i blodet, bedömt på basis av deras andel av AUC av samtliga radiomärkta komponenter upp till 34 dagar efter dosering, oförändrat fingolimod (23 %), fingolimodfosfat (10 %) och inaktiva metaboliter (M3-karboxylsyrametabolit (8 %), M29-ceramidmetabolit (9 %) och M30-ceramidmetabolit (7 %)).

Eliminering

Fingolimods blodclearance är $6,3 \pm 2,3$ l/tim och den genomsnittliga apparenta terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) är 6-9 dagar. Blodnivåerna av fingolimod och fingolimodfosfat sjunker parallellt i terminalfasen, vilket leder till likartade halveringstider för båda.

Efter oral administrering utsöndras ca 81 % av dosen långsamt i urinen som inaktiva metaboliter. Fingolimod och fingolimodfosfat utsöndras inte intakta i urinen, men är huvudkomponenterna i feces, där de vardera motsvarar mindre än 2,5 % av dosen. Efter 34 dagar har den administrerade dosen återvunnits till 89 %.

Linjäritet

Koncentrationerna av fingolimod och fingolimodfosfat ökar på ett till synes dosberoende sätt efter multipla dagliga engångsdoser på 0,5 eller 1,25 mg.

Karakteristika i specifika patientgrupper

Farmakokinetiken för fingolimod och fingolimodfosfat skiljer sig inte mellan män och kvinnor, mellan patienter med olika etniskt ursprung eller mellan patienter med mild till grav njurfunktionsnedsättning.

Hos personer med mild, måttlig eller grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-klass A, B eller C) observerades ingen förändring av C_{max} för fingolimod, men AUC för fingolimod ökade med 12 %, 44 % respektive 103 %. Hos patienter med grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-klass C) sjönk C_{max} för fingolimodfosfat med 22 % men AUC förändrades inte väsentligt. Farmakokinetiken för fingolimodfosfat utvärderades inte hos patienter med mild eller måttlig leverfunktionsnedsättning. Den apparenta halveringstiden i eliminationsfasen för fingolimod är oförändrad hos personer med mild leverfunktionsnedsättning men förlängs med ca 50 % hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion.

Fingolimod ska inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C) (se avsnitt 4.3). Fingolimod ska introduceras med försiktighet hos patienter med mild eller måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2).

Den kliniska erfarenheten och farmakokinetiska informationen beträffande patienter över 65 år är begränsad. Gilenya ska användas med försiktighet hos patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Hos pediatrika patienter (i åldern 10 år och äldre) ökar fingolimodfosfatkoncentrationen på ett synbart dosproportionellt sätt mellan 0,25 mg och 0,5 mg.

Fingolimodfosfatkoncentrationen vid steady state är cirka 25 % lägre hos pediatrika patienter (i åldern 10 år och äldre) efter daglig administrering av 0,25 mg eller 0,5 mg fingolimod jämfört med koncentrationen hos vuxna patienter behandlade med fingolimod 0,5 mg en gång dagligen.

Det finns inga data tillgängliga för pediatrika patienter under 10 års ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den prekliniska säkerhetsprofilen för fingolimod bedömdes i mus, råtta, hund och apa. De främsta målorganen var lymfsystemet (lymfopeni och lymfoid atrofi), lungor (ökad vikt, glattmuskulhypertrofi i den bronkoalveolära förbindelsen) och hjärtat (negativ kronotrop effekt, blodtrycksstegring, perivaskulära förändringar och myokardiell degenerering) i flera arter; blodkärl (vaskulopati) endast i råtta vid doser på 0,15 mg/kg och högre i en 2-årig studie, vilket representerar en ca fyrfaldig marginal i förhållande till den systemiska exponeringen hos människa (AUC) vid daglig dosering av 0,5 mg.

Inga tecken på karcinogenicitet observerades i en 2-årig bioanalys i råtta vid orala fingolimoddoser upp till den maximalt tolererade dosen på 2,5 mg/kg vilket motsvarar en ca 50-faldig marginal i förhållande till den systemiska exponeringen hos människa (AUC) vid dosen 0,5 mg. I den 2-åriga musstudien sågs dock en ökad incidens av malignt lymfom vid doser på 0,25 mg/kg, vilket representerar en sexfaldig marginal i förhållande till den systemiska exponeringen hos människa (AUC) vid daglig dosering av 0,5 mg.

Fingolimod var varken mutagent eller klastogent i djurstudier.

Fingolimod hade ingen effekt på spermietalet/-motiliteten eller på fertiliteten hos han- och honråtta upp till den högsta testade dosen (10 mg/kg), vilket motsvarar en ca 150-faldig marginal i förhållande till den systemiska exponeringen hos människa (AUC) vid en daglig dos om 0,5 mg.

Fingolimod var teratogent hos råtta när det gavs i doser på 0,1 mg/kg eller mer.

Läkemedelsexponering hos råttor vid denna dos var liknande den hos patienter vid den terapeutiska dosen (0,5 mg). De vanligaste fetala visceral missbildningarna inkluderade truncus arteriosus persistens och ventrikelseptumdefekt. Den teratogena potentialen hos kanin kunde inte utvärderas fullt ut men en ökad embryo-fetal mortalitet sågs vid doser på 1,5 mg/kg och högre, och vid 5 mg/kg sågs en reduktion av viabla foster liksom fetal tillväxtretardation. Läkemedelsexponering hos kaniner vid dessa doser var liknande den hos patienter.

Hos råtta sjönk överlevnaden hos F1-generationen i den tidiga postpartumperioden vid doser som inte orsakade maternell toxicitet. Fingolimodbehandling påverkade emellertid inte F1-generationens kroppsvikt, utveckling, beteende eller fertilitet.

Under laktation utsöndrades fingolimod i behandlade djurs mjölk i koncentrationer som är 2-3 gånger högre än koncentrationen i maternell plasma. Fingolimod och dess metaboliter passerar placentalbarriären hos dräktiga kaniner.

Juvenila djurstudier

Resultaten från två toxicitetsstudier hos unga råttor visade små effekter på neurologiskt beteendesvar, försenad sexuell mognad och ett minskat immunsvaret mot upprepade stimuleringar med keyhole limpet haemocyanin (KLH), vilka inte ansågs vara ogynnsamma. Sammantaget var de behandlingsrelaterade effekterna av fingolimod hos unga djur jämförbara med de som ses hos vuxna råttor vid liknande dosnivåer, med undantag för förändringar i bentäthet och nedsatt neurologiskt beteende (reducerad auditiv skrämresponns) observerade vid doser på 1,5 mg/kg och högre hos unga djur och frånvaron av glattmuskelf hypertrofi i lungorna hos de unga råttorna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Gilenya 0,25 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll

Mannitol
Hydroxietylcellulosa
Hydroxietylbetadex
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

Tryckfärg

Shellack (E904)
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol (E1520)
Ammoniaklösning, koncentrerad (E527)

Gilenya 0,5 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll

Mannitol
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

Tryckfärg

Shellack (E904)
Alkohol, vattenfri
Isopropylalkohol
Butylalkohol
Propylenglykol (E1520)
Renat vatten
Ammoniaklösning, koncentrerad (E527)
Kaliumhydroxid
Svart järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Dimetikon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Gilenya 0,25 mg hårda kapslar

18 månader

Gilenya 0,5 mg hårda kapslar

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Gilenya 0,25 mg hårda kapslar

Blisterförpackning av PVC/PVDC/aluminium innehållande 28 hårda kapslar.
Perforerade endosblister av PVC/PVDC/aluminium innehållande 7x 1 hårda kapslar.

Gilenya 0,5 mg hårda kapslar

Blisterförpackning av PVC/PVDC/aluminium innehållande 7, 28 eller 98 hårda kapslar eller multipack innehållande 84 (3 förpackningar med 28) hårda kapslar.
Perforerade endosblister av PVC/PVDC/aluminium innehållande 7x 1 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilenya 0,25 mg hårda kapslar

EU/1/11/677/007-008

Gilenya 0,5 mg hårda kapslar

EU/1/11/677/001-006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 mars 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 23 november 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lansering av GILENYA i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) komma överens om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionskanaler och andra aspekter av programmet, med behörig nationell myndighet (NCA).

MAH ska se till i varje medlemsstat (MS) där GILENYA marknadsförs, att alla läkare som avser att förskriva GILENYA förses med ett uppdaterat informationspaket för läkare, innehållande:

1. Produktresumé (SmPC);
2. Läkarens checklista till vuxna och pediatrika patienter att överväga innan förskrivning av GILENYA, inklusive information om en registerstudie av exponering för fingolimod vid graviditet (the Pregnancy Exposure Registry);
3. Guiden för patient/förälder/vårdnadshavare, som ska ges till alla patienter, deras föräldrar (eller juridiska ombud) och vårdnadshavare.
4. Det graviditetsspecifika patientpåminnelsekortet, som ska ges till alla patienter, deras föräldrar (eller juridiska ombud) och vårdnadshavare, vid behov.

Läkarens checklista

Läkarens checklista ska innehålla följande information:

- Nödvändig övervakning vid behandlingsstart:
Före första dosen
 - EKG före första dosen av GILENYA;
 - Blodtrycksmätning före första dosen av GILENYA;
 - Leverfunktionstest innan behandlingen påbörjas (inom 6 månader);
 - Oftalmologisk bedömning innan behandling med GILENYA påbörjas hos patienter med diabetes mellitus eller med tidigare uveit.
 - Ett negativt graviditetstest måste bekräftas innan behandlingen påbörjas.
Upp till 6 timmar efter första dosen
 - Övervaka patienten under 6 timmar efter första dosen av GILENYA för tecken och symtom på bradykardi, inklusive kontroll av puls och blodtryck. Kontinuerlig EKG-övervakning rekommenderas;
 - EKG vid slutet av övervakningsperioden på 6 timmar.
Mellan 6 till 8 timmar efter första dosen
 - Om pulsen, vid 6-timmarstidpunkten har det lägsta värdet efter den första dosen, ska övervakningen av hjärtfrekvensen pågå i minst 2 timmar till och tills hjärtfrekvensen ökar igen.
- Rekommendation för insättande av behandling med GILENYA efter behandlingsuppehåll: Samma övervakning som gäller efter första dosen vid behandlingsstart rekommenderas när behandlingen avbryts:
 - I en dag eller mer under de första 2 veckorna av behandlingen;
 - Under mer än 7 dagar under veckorna 3 och 4 av behandlingen;
 - Under mer än 2 veckor efter minst 1 månads behandling.

- Rekommenderad övervakning över natten efter den första dosen (eller om övervakning efter första dosen gäller vid återinsättande av behandlingen):
 - Utöka pulsmätningen till minst över natten på en vårdinrättning och tills symtomen upphört hos patienterna, som kräver farmakologiska åtgärder under övervakning vid behandlingsstart/återinsättning av behandling. Upprepa första-dosövervakningen efter den andra dosen av GILENYA;
 - Utöka pulsmätningen till minst över natten på en vårdinrättning och tills symtomen upphört hos patienterna:
 - Med AV-block av grad III, som inträffar när som helst;
 - Vid 6-timmarspunkten:
 - a. Hjärtfrekvensen <45 slag per minut, <55 slag per minut hos pediatrika patienter i åldern 12 år och uppåt, eller <60 slag per minut hos barn 10 till under 12 års ålder;
 - b. Nydebuterat AV-block av grad II eller högre;
 - c. QTc-intervallet ≥ 500 ms.

- GILENYA är kontraindicerat hos patienter med:
 - Känt immunbristsyndrom;
 - Patienter med ökad risk för opportunistiska infektioner, inklusive patienter med nedsatt immunförsvar (inklusive de som står på immunhämmande behandling eller som har hämmat immunsystem på grund av tidigare behandlingar);
 - Svåra aktiva infektioner, aktiva kroniska infektioner (hepatit, tuberkulos);
 - Kända aktiva maligniteter;
 - Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C);
 - Patienter som under de senaste 6 månaderna haft hjärtinfarkt, instabil angina pectoris, stroke/transitorisk ischemisk attack (TIA), dekompenserad hjärtsvikt (som kräver sjukhusvård) eller New York Heart Association (NYHA) klass III-/IV-hjärtsvikt;
 - Patienter med allvarliga hjärtarytmier, som kräver antiarytmisk behandling med antiarytmiska läkemedel av klass Ia eller klass III;
 - Patienter med atrioventrikulärt block (AV-block) grad II/Mobitz typ II eller AV-block grad III eller sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrome), om de inte har en pacemaker;
 - Patienter med ett QTc-intervall ≥ 500 ms vid behandlingsstart;
 - Gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod;
 - Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

- GILENYA rekommenderas inte till patienter med:
 - Sinoatriellt hjärtblock;
 - QTc-förlängning >470 ms (kvinnor), QTc >460 ms (flickor) eller >450 ms (pojkar och män);
 - Tidigare hjärtstillestånd;
 - Grav sömnapné;
 - Symtomatisk bradykardi i anamnesen;
 - Återkommande synkope i anamnesen;
 - Okontrollerad hypertoni.

Om behandling med GILENYA övervägs till dessa patienter ska förväntade fördelar överstiga eventuella risker och en kardiolog måste konsulteras för att bestämma lämplig övervakning, förlängd övervakning, åtminstone över natten rekommenderas.

- GILENYA rekommenderas inte till patienter som samtidigt tar läkemedel kända för att minska hjärtfrekvensen. Om behandling med GILENYA övervägs till dessa patienter, ska förväntade fördelar överstiga eventuella risker. En kardiolog måste konsulteras för byte till en behandling som inte minskar hjärtfrekvensen, eller om det inte är möjligt, fastställa lämplig övervakning. Utökad övervakning över minst en natt rekommenderas.

- GILENYA minskar antalet perifera lymfocyter i blodet. Antal perifera lymfocyter (CBC) bör kontrolleras hos alla patienter före behandlingsstart (inom 6 månader eller efter avbrytande av tidigare behandling) och övervakas under behandling med GILENYA. Behandling bör avbrytas om absolutantal lymfocyter bekräftas som $<0,2 \times 10^9/l$. Använd den godkända doseringen av 0,5 mg en gång dagligen (eller 0,25 mg en gång dagligen hos pediatrika patienter som är 10 år och äldre med en kroppsvikt på ≤ 40 kg) vid omstart med GILENYA. Andra doseringsregimer har inte godkänts.
- GILENYA har en immunsuppressiv effekt som predisponerar patienter till en infektionsrisk, inklusive opportunistiska infektioner som kan vara dödliga, och ökar risken för utveckling av lymfom (inklusive mycosis fungoides) och andra maligniteter, särskilt de i huden. Övervakning bör omfatta vaksamhet för både maligniteter i huden och mycosis fungoides. Läkare ska noggrant övervaka patienter, särskilt de med samtidiga tillstånd eller kända faktorer, såsom tidigare immunsuppressiv behandling. Vid misstanke om denna risk, bör utsättande av behandlingen övervägas av läkaren från fall till fall.
 - Inledande behandling hos patienter med svår, aktiv infektion ska skjutas upp tills infektionen är hävd. Avbrytande av behandling vid allvarliga infektioner ska övervägas. Antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsuppressiva terapier bör inte ges samtidigt på grund av risk för additiva immunsystemeffekter. Av samma skäl bör ett beslut att använda långvarig, samtidig behandling med kortikosteroider fattas efter noggrant övervägande.
 - Vaksamhet för basalcellscancer och andra kutana neoplasier, inklusive malignt melanom, skivepitelcancer, Kaposi sarkom och Merkelcellkarinom rekommenderas, med hudundersökning före behandlingstiden och sedan var 6:e till 12:e månad med hänsyn till klinisk bedömning. Patienterna ska hänvisas till en hudläkare om misstänkta hudskador upptäcks. Varna patienter mot exponering för solljus utan skydd. Dessa patienter ska inte få samtidig behandling med UV-B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.
- Patienter ska instrueras att rapportera tecken och symtom på infektioner omedelbart till sin förskrivare under och upp till två månader efter behandling med GILENYA.
 - Utför snabb diagnostisk utvärdering hos patient med symtom och tecken som överensstämmer med kryptokockmeningit; lämplig behandling ska initieras om det diagnostiseras. Rapport om kryptokockmeningit (ibland dödlig) har skett efter cirka 2-3 års behandling, även om ett exakt förhållande till behandlingens varaktighet är okänt.
 - Var vaksam för kliniska symtom eller MR-fynd som tyder på PML. Om PML misstänks, ska behandling med GILENYA avbrytas tills PML har uteslutits. Fall av PML har inträffat efter cirka 2-3 års monoterapi, även om ett exakt förhållande till behandlingens varaktighet är okänt.
 - Särskilda rekommendationer om vaccination till patienter som ska påbörja behandling med GILENYA. Kontrollera antikroppsstatus för varicella zostervirus (VZV) hos patienter, utan av vårdpersonal bekräftad sjukdomshistoria med vattkoppor eller dokumentation av en fullständig behandling med varicellavaccination. Om det är negativt rekommenderas en fullständig behandling med varicellavaccin och behandlingsstart bör fördröjas i 1 månad för att möjliggöra full effekt av vaccinationen.
 - Human papillomvirus- (HPV-) infektion, inklusive papillom, dysplasi, vårtor och HPV-relaterad cancer, har rapporterats under behandling med fingolimod efter marknadsgodkännandet. Cancerscreening, inklusive Pap-test, och vaccination för HPV-relaterad cancer rekommenderas för patienter rekommenderas enligt standardbehandling.

- En fullständig oftalmologisk bedömning bör övervägas:
 - 3-4 månader efter påbörjad behandling med GILENYA, för tidig upptäckt av nedsatt synförmåga på grund av läkemedelsinducerat makulaödem;
 - Under behandling med GILENYA hos patienter med diabetes mellitus eller tidigare uveit.
- GILENYA är teratogent. Det är kontraindicerat hos kvinnor i fertil ålder (inklusive tonårsflickor) som inte använder en effektiv preventivmetod och hos gravida kvinnor.
 - Ett negativt graviditetstest måste bekräftas innan behandling, och det måste upprepas med lämpliga intervall.
 - Kvinnor i fertil ålder, inklusive tonårsflickor, deras föräldrar (eller juridiska ombud) och vårdnadshavare, måste rådaskes före behandlingen påbörjas och regelbundet därefter om den allvarliga risken med GILENYA för fostret, vilket underlättas av det graviditetsspecifika patientpåminnelsekortet.
 - Kvinnor i fertil ålder måste använda effektivt preventivmedel under behandlingen och under två månader efter avslutad behandling.
 - Under behandlingen får kvinnor inte bli gravida. Om en kvinna blir gravid under behandlingen måste GILENYA sättas ut. När man avbryter behandlingen med GILENYA på grund av graviditet eller för att planera en graviditet bör den eventuella återkomsten av sjukdomsaktivitet övervägas. Medicinsk rådgivning bör ges om risken för skadliga effekter på fostret i samband med behandling, och ultraljudsundersökningar ska utföras.
 - Behandling med GILENYA måste avbrytas 2 månader innan en planerad graviditet.
 - Läkare uppmantras att anmäla gravida patienter, eller gravida kvinnor kan registrera sig själva i graviditetsregistret för GILENYA.
- Leverfunktionen ska övervakas månad 1, 3, 6, 9 och 12 under behandling med GILENYA och därefter regelbundet. Använd den godkända doseringen av 0,5 mg en gång dagligen (eller 0,25 mg en gång dagligen hos pediatrika patienter som är 10 år och äldre med en kroppsvikt på ≤40 kg). Andra doseringsregimer har inte godkänts.
- Efter marknadsgodkännandet har allvarlig försämring av sjukdomen observerats i sällsynta fall hos vissa patienter som slutade behandlingen med GILENYA. Risken för en återkommande exceptionellt hög sjukdomsaktivitet bör övervägas.
- Fall av krampanfall, däribland status epilepticus, har rapporterats. Läkare ska vara vaksamma för kramper och särskilt hos patienter med underliggande tillstånd eller med en befintlig sjukdoms- eller familjehistoria av epilepsi.
- Läkaren ska årligen ompröva fördelarna med behandlingen med GILENYA jämfört med risken hos varje patient, i synnerhet pediatrika patienter.
- Läkaren ska förse patienterna/föräldrarna/vårdnadshavarna med en guide för patienten/föräldrar/vårdnadshavare och med det graviditetsspecifika patientpåminnelsekortet.

Säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter är i stort sett ungefär som hos vuxna och därför gäller även varningar och försiktighetsåtgärder hos vuxna för pediatrika patienter.

Speciellt med pediatrika patienter, bör läkare också:

- Bedöma stadier enligt Tanner och mäta längd och vikt enligt standardbehandling;
- Utföra kardiovaskulär övervakning;
- Vidta försiktighetsåtgärder när den första dosen administreras/patienterna byts från 0,25 till 0,5 mg dagligen på grund av risken för bradyarytmi;
- Övervaka patienten för tecken och symtom på depression och ångest;
- Betona behandlingsefterlevnad och missbruk till patienter, särskilt om behandlingsavbrott och vikten av att upprepa kardiovaskulär övervakning;
- Betona immunsuppressiva effekterna av GILENYA;
- Överväga ett fullständigt vaccinationsschema innan behandling med GILENYA påbörjas;
- Ge vägledning om anfallskontroll.

Guide för patient/förälder/vårdnadshavare

Guiden för patienten/föräldrar/vårdnadshavare ska innehålla följande information:

- Vad GILENYA är och hur det fungerar;
- Vad multipel skleros är;
- Patienterna bör noggrant läsa bipacksedeln innan de påbörjar behandlingen och ska behålla det om de behöver referera till det igen under behandlingen;
- Betydelsen av att rapportera biverkningar;
- Patienterna ska ha ett EKG och en blodtrycksmätning innan de får den första dosen av GILENYA;
- Hjärtfrekvens ska övervakas under 6 eller fler timmar efter den första dosen av GILENYA, inklusive kontroll av puls och blodtryck varje timme. Patienterna kan övervakas med ett kontinuerligt EKG under de första 6 timmarna. Ett EKG bör tas vid 6 timmar och i vissa fall kan övervakningen innebära en övernattningsnatt;
- Patienterna ska ringa sin läkare vid behandlingsavbrott eftersom övervakningen efter första dosen kan behöva upprepas beroende på avbrottets längd och tiden sedan start av behandling med GILENYA;
- Patienterna ska omedelbart rapportera symtom som tyder på låg hjärtfrekvens (som yrsel, svindel, illamående eller hjärtklappning) efter den första dosen av GILENYA;
- GILENYA rekommenderas inte till patienter med hjärtsjukdom eller de som samtidigt tar mediciner kända för att sänka hjärtfrekvensen, och de ska berätta för alla läkare de besöker att de behandlas med GILENYA;
- Tecken och symtom på infektion, som bör omedelbart rapporteras till förskrivande läkare under, och upp till två månader efter, behandling med GILENYA;
- Behovet av att genomgå cancerscreening, inklusive Pap-test, och vaccination för HPV-relaterad cancer enligt standardbehandling, kommer att bedömas av förskrivande läkare;
- Alla symtom på synnedbrettning ska omedelbart rapporteras till förskrivande läkare under och upp till två månader efter avslutad behandling med GILENYA;
- GILENYA är teratogent. Kvinnor i fertil ålder, inklusive tonårsflickor ska:
 - Underrättas före behandlingens start och regelbundet därefter av deras läkare om de allvarliga riskerna med GILENYA för fostret och om kontraindikationen hos gravida kvinnor och hos kvinnor i fertil ålder, som inte använder effektivt preventivmedel, vilket underlättas av det graviditetsspecifika patientpåminnelsekortet;
 - Ha ett negativt graviditetstest innan behandling med GILENYA påbörjas;
 - Använda en effektiv preventivmetod under och i minst två månader efter avslutad behandling med GILENYA;
 - Omedelbart anmäla varje (avsiktlig eller oavsiktlig) graviditet till förskrivande läkare under och i upp till två månader efter avslutad behandling med GILENYA;

- En leverfunktionstest ska göras innan behandlingen påbörjas och övervakning av leverfunktionen ska göras vid månad 1, 3, 6, 9 och 12 under behandling med GILENYA och därefter regelbundet;
- Hudcancer har rapporterats hos multipel sklerospatienter som behandlats med GILENYA. Patienter ska tala med sin läkare omedelbart om de märker några hudknutor (t.ex. blanka, pärlskimrande knutor), fläckar eller öppna sår som inte läker inom några veckor. Symtom på hudcancer kan innefatta onormal tillväxt eller förändringar av hudvävnad (t.ex. ovanliga leverfläckar) med en förändring av färg, form eller storlek över tiden;
- Krampanfall kan förekomma. Läkaren ska informeras om en tidigare sjukdoms- eller familjehistoria med epilepsi;
- Avbruten behandling med GILENYA kan leda till återkomst av sjukdomsaktivitet. Förskrivande läkare kommer avgöra om och hur patienten behöver övervakas efter att ha upphört att ta GILENYA.

Speciellt för pediatrika patienter:

Följande bör beaktas:

- Läkare ska bedöma stadier enligt Tanner och mäta längd och vikt som en del av standardbehandlingen;
- Försiktighetsåtgärder bör vidtas under den första dosen med GILENYA och när patienter byter från en daglig dos på 0,25 mg till 0,5 mg;
- Depression och ångest inträffat med ökad frekvens i multipel sklerospopulationen och har också rapporterats hos pediatrika patienter som behandlats med GILENYA;
- Kardiovaskulär övervakning;
- Patienterna ska säkerställa behandlingsefterlevnad och undvika missbruk, särskilt vid behandlingsavbrott och upprepad kardiovaskulär övervakning;
- Tecken och symtom på infektion;
- Vägledning om övervakning av krampanfall.

Graviditetsspecifikt patientpåminnelsekort

Det graviditetsspecifika patientpåminnelsekortet ska innehålla följande nyckelmeddelanden:

- GILENYA är kontraindicerat under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod.
- Läkare kommer att ge rådgivning före behandlingsstart och regelbundet därefter om den teratogena risken med GILENYA och de åtgärder som krävs för att minimera denna risk.
- Patienterna måste använda en effektiv preventivmetod medan de tar GILENYA.
- Ett graviditetstest måste utföras och negativa resultat kontrolleras av läkare innan behandling påbörjas. Det måste upprepas med lämpliga intervall.
- Patienterna ska informeras av läkare om behovet av effektiv preventivmetod under behandlingen och under 2 månader efter avslutad behandling.
- Läkare kommer att ge råd vid graviditet och utvärdera av resultatet av eventuell graviditet.
- Under behandlingen får kvinnor inte bli gravida. Om en kvinna blir gravid eller vill bli gravid, måste behandlingen med GILENYA avbrytas.
- Patienterna ska genast informera sin läkare om det finns en försämring av deras multipel skleros efter avslutad behandling med GILENYA.
- Kvinnor som utsätts för GILENYA under graviditeten uppmuntras att gå med i graviditetsexponeringsregistret som övervakar resultatet av graviditeten.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Genomförande av en prospektiv kohortstudie för att bedöma förekomsten av kardiovaskulära biverkningar hos patienter som påbörjar behandling med GILENYA för skovvis förlöpande multipel skleros, baserat på ett godkänt CHMP-protokoll.	Slutlig studierapport senast 15 december 2020

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GILENYA 0,25 mg hårda kapslar
fingolimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning
Svälj varje kapsel hel

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/677/008 28 kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

GILENYA 0,25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING INNEHÅLLANDE ENDOSBLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

GILENYA 0,25 mg hårda kapslar
fingolimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 x 1 hård kapsel

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning
Svälj varje kapsel hel

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/677/007

7 x 1 hård kapsel

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

GILENYA 0,25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GILENYA 0,25 mg hårda kapslar
fingolimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ENDOSBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GILENYA 0,25 mg hårda kapslar
fingolimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELTS NAMN

GILENYA 0,5 mg hårda kapslar
fingolimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 hårda kapslar
98 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning
Svälj varje kapsel hel

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/677/005	28 kapslar
EU/1/11/677/006	98 kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

GILENYA 0,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING – PLÅNBOK

1. LÄKEMEDELTS NAMN

GILENYA 0,5 mg hårda kapslar
fingolimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 hårda kapslar
28 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning
Svälj varje kapsel hel

Öppna så här: Tryck stadigt på flik 1 och dra i flik 2.

Vecka
Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

GILENYA 0,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**YTTERKARTONG TILL MULTIPACK INNEHÅLLANDE PLÅNBOKSFÖRPACKNINGAR
(MED BLUE BOX)**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

GILENYA 0,5 mg hårda kapslar
fingolimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipack: 84 (3 förpackningar med 28) hårda kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning
Svälj varje kapsel hel

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/677/004

84 kapslar (3 förpackningar med 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

GILENYA 0,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK – PLÅNBOKSFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

GILENYA 0,5 mg hårda kapslar
fingolimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 hårda kapslar. Del av multipack. Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning
Svälj varje kapsel hel

Öppna så här: Tryck stadigt på flik 1 och dra i flik 2.

Vecka
Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/677/004 84 kapslar (3 förpackningar med 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

GILENYA 0,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING INNEHÅLLANDE ENDOSBLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

GILENYA 0,5 mg hårda kapslar
fingolimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 x 1 hård kapsel

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning
Svälj varje kapsel hel

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

GILENYA 0,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GILENYA 0,5 mg hårda kapslar
fingolimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR PLÅNBOKSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GILENYA 0,5 mg

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3. UTGÅNGSDATUM

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ENDOSBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GILENYA 0,5 mg hårda kapslar
fingolimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Gilenya 0,25 mg hårda kapslar

Gilenya 0,5 mg hårda kapslar
fingolimod

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Gilenya är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Gilenya
3. Hur du tar Gilenya
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Gilenya ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Gilenya är och vad det används för

Vad Gilenya är

Den aktiva substansen i Gilenya är fingolimod.

Vad Gilenya används för

Gilenya används till vuxna och till barn och ungdomar (i åldern 10 år och äldre) för att behandla skovvis förlöpande multipel skleros (MS), närmare bestämt hos:

- Patienter som inte svarat trots behandling med en MS-behandling.
eller
- Patienter som har snabb utveckling av svår MS.

Gilenya botar inte MS, men bidrar till att minska antalet skov och till att bromsa utvecklingen av fysiska funktionshinder på grund av MS.

Vad är multipel skleros

MS är en kronisk sjukdom som påverkar centrala nervsystemet (CNS), som består av hjärnan och ryggmärgen. Vid MS förstörs den skyddande skida (som kallas myelin) som omger nerverna i CNS på grund av inflammation, vilket gör att nerverna inte fungerar som de ska. Detta kallas demyelinisering.

Skovvis förlöpande MS kännetecknas av upprepade attacker (skov) av symtom från nervsystemet som speglar inflammationen i CNS. Symtomen varierar från patient till patient, men de typiska symtomen är gångsvårigheter, domningar, synstörningar eller balansrubbingar. När skovet är över kan symtomen försvinna helt, men vissa besvär kan också kvarstå.

Hur Gilenya fungerar

Gilenya bidrar till att skydda mot immunsystemets angrepp på CNS genom att minska vissa vita blodkroppars (lymfocytors) förmåga att röra sig fritt i kroppen och genom att hindra dessa som orsakar inflammation från att nå fram till hjärnan och ryggmärgen. Detta begränsar nervskador som MS orsakar. Gilenya sänker också några av kroppens immunreaktioner.

2. Vad du behöver veta innan du tar Gilenya

Ta inte Gilenya

- om du har **nedsett immunsvär** (på grund av ett immunbristsyndrom, sjukdom eller läkemedel som hämmar immunsystemet).
- om du har en **svår, aktiv infektion eller aktiv, kronisk infektion** som hepatit eller tuberkulos.
- om du har en **aktiv cancer**.
- om du har **allvarliga leverbesvär**.
- **om du har haft hjärtinfarkt, angina, stroke eller varning om stroke eller vissa typer av hjärtsvikt under de senaste 6 månaderna**.
- om du har vissa typer av **oregelbundna eller onormala hjärtslag** (arytmi), inklusive patienter i vilka elektrokardiogrammet (EKG) visar ett långt QT-intervall innan du börjar använda Gilenya.
- **om du tar eller nyligen har tagit medicin för oregelbundna hjärtslag**, såsom kinidin, disopyramid, amiodaron eller sotalol.
- om du är **gravid eller en kvinna i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod**.
- **om du är allergisk** mot fingolimod eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om detta gäller dig, **ska du tala om det för din läkare utan att ta Gilenya**.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Gilenya:

- **om du har svåra andningsproblem under sömnen (svår sömnapné)**.
- **om du har fått veta att du har ett onormalt EKG**.
- **om du har symtom på långsam hjärtfrekvens (t.ex. yrsel, illamående eller hjärtklappningar)**.
- **om du tar eller nyligen har tagit läkemedel som sänker hjärtfrekvensen** (som betablockerare, verapamil, diltiazem eller ivabradin, digoxin, kolinesterashämmare eller pilokarpin).
- **om du tidigare har drabbats av plötslig medvetslöshet eller svimning (synkope)**.
- **om du planerar att vaccinera dig**.
- **om du aldrig har haft vattkoppor**.
- **om du har eller har haft synstörningar** eller andra tecken på svullnad i det centrala synområdet (gula fläcken eller makula) som sitter längst bak i ögat (ett tillstånd som kallas makulaödem, se nedan), inflammation eller infektion i ögat (uveit) **eller om du har diabetes** (vilket kan orsaka problem med ögonen).
- **om du har leverbesvär**.
- om du har **högt blodtryck som inte kan kontrolleras med läkemedel**.
- om du har **allvarliga lungbesvär** eller rökhosta.

Om detta gäller dig, **ska du tala om det för din läkare innan du tar Gilenya**.

Långsam hjärtfrekvens (bradykardi) och oregelbunden hjärtrytm

I början av behandlingen eller efter att ha tagit den första dosen på 0,5 mg när du bytt från en daglig dos på 0,25 mg, kan Gilenya få hjärtat att slå långsammare. Detta kan leda till att du känner dig yr eller trött eller känner hjärtslagen tydligt, eller till att blodtrycket sjunker. **Om dessa effekter är påtagliga, ska du berätta det för din läkare eftersom du kan behöva omedelbar behandling.** Gilenya kan också orsaka oregelbunden hjärtrytm, särskilt efter den första dosen. Oregelbunden hjärtrytm återgår vanligen till att bli normal på mindre än en dag. Långsam hjärtfrekvens återgår vanligen till att bli normal inom en månad.

Din läkare kommer att be dig stanna kvar på läkarmottagningen eller kliniken i åtminstone 6 timmar, med puls- och blodtrycksmätningar varje timme, efter att du har tagit den första dosen av Gilenya eller efter att ha tagit den första dosen på 0,5 mg när du bytt från en daglig dos på 0,25 mg, så att lämpliga åtgärder kan vidtas i händelse av biverkningar som förekommer i början av behandlingen. Du ska ha en EKG-mätning som utförs före den första dosen av Gilenya och efter den 6 timmar långa övervakningsperioden. Din läkare kan övervaka ditt EKG kontinuerligt under den tiden. Om du efter denna 6-timmarsperiod har en mycket långsam eller minskande hjärtfrekvens, eller om ditt EKG visar avvikelser, kan du behöva övervakas under en längre period (i minst 2 timmar till och eventuellt över natten), tills dessa har försvunnit. Detsamma kan gälla om du återupptar behandlingen med Gilenya efter ett avbrott i behandlingen, beroende på både hur länge avbrottet var och hur länge du hade tagit Gilenya före avbrottet.

Om du har eller om du är i riskzonen för, onormal eller oregelbunden hjärtrytm, om ditt EKG är onormalt eller om du har hjärtsjukdom eller hjärtsvikt, kanske Gilenya inte är lämpligt för dig.

Om du tidigare har drabbats av plötslig medvetslöshet eller minskad hjärtfrekvens, kanske Gilenya inte är lämpligt för dig. Du kommer att utvärderas av en kardiolog (hjärtläkare) som ger råd om hur du ska börja behandlingen med Gilenya, inklusive övervakning över natten.

Om du tar läkemedel som kan orsaka att din puls minskar, kanske Gilenya inte är lämpligt för dig. Du kommer att behöva utvärderas av en hjärtläkare, som kommer att kontrollera om du kan byta till annat läkemedel som inte minskar din puls, så att du kan börja behandling med Gilenya. Om ett sådant byte är omöjligt, kommer hjärtläkaren att ge råd hur du ska kunna börja behandlingen med Gilenya, inklusive övervakning över natten.

Om du aldrig har haft vattkoppor

Om du aldrig har haft vattkoppor kommer din läkare kontrollera om du är immun mot det virus som orsakar sjukdomen (varicella-zostervirus). Om du inte har något skydd mot viruset, kan du behöva vaccinera dig innan du påbörjar behandlingen med Gilenya. Om så är fallet, kommer din läkare att skjuta upp starten av behandlingen med Gilenya en månad efter det fulla vaccinationsprogrammet avslutats.

Infektioner

Gilenya minskar antalet vita blodkroppar (särskilt lymfocyttallet). Vita blodkroppar bekämpar infektioner. Medan du tar Gilenya (och upp till 2 månader efter att du har slutat att ta läkemedlet) kan du ha lättare att få en infektion. Om du redan har en infektion kan den förvärras. Infektioner kan vara allvarliga och livshotande. Kontakta omedelbart din läkare, eftersom det kan vara allvarligt och livshotande om du tror att du har en infektion, har feber, tycker att det känns som om du har influensa, eller har huvudvärk åtföljd av stel nacke, ljuskänslighet, illamående och/eller förvirring (dessa kan orsakas av en svampinfektion och kan vara symtom på hjärnhinneinflammation (meningit)). Om du tror att din MS försämras (t.ex. svaghet eller synförändringar) eller om du märker några nya symtom, tala med din läkare omedelbart, eftersom detta kan vara symtom på en sällsynt hjärnsjukdom orsakad av infektion. Denna sällsynta hjärnsjukdom kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML är ett allvarligt tillstånd som kan leda till svår funktionsnedsättning eller döden.

Infektion med humant papillomvirus (HPV), inklusive papillom, dysplasi, vårtor och HPV-relaterad cancer har rapporterats hos patienter, som behandlats med Gilenya. Din läkare kommer att överväga om du behöver vaccineras mot HPV innan du börjar behandling. Om du är kvinna, kommer din läkare också att rekommendera HPV-screening.

Makulaödem

Om du har eller har haft synstörningar eller andra tecken på svullnad i gula fläcken (makula) längst bak i ögat, inflammation eller infektion i ögat (uveit) eller diabetes, kan din läkare vilja att du genomgår en ögonundersökning innan du börjar med Gilenya.

Din läkare kan vilja att du genomgår en ögonundersökning 3 till 4 månader efter att du har börjat behandling med Gilenya.

Gula fläcken (makula) är ett litet område på näthinnan längst bak i ögat som gör det möjligt för dig att se former, färger och detaljer klart och skarpt. Gilenya kan orsaka svullnad i gula fläcken, ett tillstånd som kallas makulaödem. Svullnaden uppträder oftast inom de första 4 månaderna med Gilenya-behandling.

Risken för att du ska utveckla makulaödem är högre om du har **diabetes** eller har haft en inflammation i ögat som kallas uveit. I sådana fall kommer din läkare vilja att du genomgår regelbundna ögonundersökningar för att upptäcka makulaödem.

Om du har haft makulaödem, ska du prata med din läkare innan du återupptar behandlingen med Gilenya.

Makulaödem kan orsaka samma synsymtom som ett MS-skov (optisk neurit). I det tidiga förloppet kan tillståndet orsaka symtom eller vara symtomfritt. Om din syn förändras, ska du vara noga med att berätta det för din läkare. Din läkare kan vilja att du genomgår en ögonundersökning, särskilt om:

- mitten av synfältet blir suddigt eller har skuggor;
- du utvecklar en blind fläck i mitten av synfältet;
- du har svårt att se färger eller små detaljer.

Leverfunktionstester

Om du har allvarliga leverbesvär ska du inte ta Gilenya. Gilenya kan påverka din leverfunktion. Du kommer troligen inte märka några symtom, men om huden eller ögonvitorna blir gulfärgade, om urinen är onormalt mörk eller om du mår illa eller kräks utan orsak, **ska du omedelbart berätta det för din läkare.**

Om du upplever något av dessa symtom efter att du har börjat med Gilenya, **ska du omedelbart tala om det för din läkare.**

Under de första tolv månaderna av behandlingen kommer din läkare att vilja ta blodprover för att kontrollera din leverfunktion. Om testresultatet visar på problem med levern kan du behöva avbryta behandlingen med Gilenya.

Högt blodtryck

Eftersom Gilenya orsakar en lätt förhöjning av blodtrycket, kan din läkare vilja kontrollera ditt blodtryck med jämna mellanrum.

Lungbesvär

Gilenya har en liten effekt på lungfunktionen. Patienter med allvarliga lungbesvär eller rökhosta kan löpa högre risk att utveckla biverkningar.

Blodkroppsräkning

Den effekt man vill att Gilenya ska ha är att det ska minska antalet vita blodkroppar i blodet. Detta normaliseras vanligen inom 2 månader efter behandlingsstopp. Om du behöver lämna blodprover, ska du berätta för din läkare att du tar Gilenya. I annat fall kan resultaten av testet bli svårtolkade och för vissa typer av blodundersökningar kan din läkare behöva ta mer blod än normalt.

Innan du börjar med Gilenya kommer din läkare att bekräfta om du har tillräckligt med vita blodkroppar i blodet och kanske vill upprepa en kontroll med jämna mellanrum. Om du inte har tillräckligt med vita blodkroppar, måste du kanske avbryta behandlingen med Gilenya.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Ett tillstånd som kallas posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har i sällsynta fall rapporterats hos MS-patienter som behandlades med Gilenya. Symtomen kan vara plötsligt uppkommande svår huvudvärk, förvirring, kramper och synförändringar. Berätta för din läkare omedelbart om du upplever något av dessa symtom under behandlingen med Gilenya, eftersom det kan vara allvarligt.

Hudcancer

Hudcancer har rapporterats hos MS-patienter som behandlats med Gilenya. Tala med din läkare omedelbart om du märker några hudknutor (t.ex. blanka, pärlskimrande knutor), fläckar eller öppna sår som inte läker inom några veckor. Symtom på hudcancer kan innefatta onormal tillväxt eller förändringar av hudvävnad (t.ex. ovanliga leverfläckar) med en förändring av färg, form eller storlek över tiden. Innan du börjar ta Gilenya är en hudundersökning nödvändig för att kontrollera om du har några hudknutor. Din läkare kommer också att genomföra regelbundna hudundersökningar under behandlingen med Gilenya. Om du får problem med huden, kan din läkare skicka dig till en hudläkare, som efter undersökningen kan besluta att det är viktigt för dig att undersökas med jämna mellanrum.

Exponering för solen och skydd mot solen

Fingolimod försvagar ditt immunsystem. Detta ökar risken att utveckla cancer, särskilt hudcancer. Du bör begränsa din exponering för solen och UV-strålarna genom att:

- använda lämpliga skyddskläder.
- regelbundet applicera solskyddsmedel med hög grad av UV-skydd.

Ovanlig sjukdomsaktivitet i enstaka områden i hjärnan i samband med MS-skov

Sällsynta fall med ovanligt hög sjukdomsaktivitet i enstaka områden i hjärnan i samband med MS-skov har rapporterats hos patienter som behandlats med Gilenya. Vid allvarliga skov, kommer din läkare att överväga att utföra en magnetkameraundersökning (MRT) för att utvärdera detta tillstånd och avgöra om du behöver sluta att ta Gilenya.

Byte från andra behandlingar till Gilenya

Din läkare kan ändra din behandling direkt från beta-interferon, glatirameracetat eller dimetylfumarat till Gilenya om det inte finns några tecken på avvikelser som orsakas av din tidigare behandling. Din läkare kan behöva ta ett blodprov för att utesluta sådana avvikelser. Efter avslutad behandling med natalizumab kan du behöva vänta 2-3 månader innan behandling med Gilenya. För att gå över från teriflunomid, kan din läkare råda dig att vänta en viss tid eller att genomgå ett accelererat elimineringsförfarande. Om du har behandlats med alemtuzumab, krävs en noggrann utvärdering och diskussion med din läkare för att avgöra om Gilenya är lämpligt för dig.

Kvinnor i fertil ålder

Om det används under graviditeten kan Gilenya skada det ofödda barnet. Innan du börjar behandling med Gilenya kommer din läkare att förklara risken för dig och be dig att göra ett graviditetstest för att säkerställa att du inte är gravid. Din läkare kommer att ge dig ett kort som förklarar varför du inte ska bli gravid när du tar Gilenya. Det förklarar också vad du ska göra för att undvika att bli gravid medan du tar Gilenya. Du måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 2 månader efter avslutad behandling (se avsnittet "Graviditet och amning").

Försämring av MS efter avslutad behandling med Gilenya

Sluta inte ta Gilenya eller byt dosen utan att först tala med din läkare.

Tala omedelbart om för din läkare om du tror att din MS förvärras efter att du har slutat behandlingen med Gilenya. Detta kan vara allvarligt (se "Om du slutar att ta Gilenya" i avsnitt 3 och även avsnitt 4, "Eventuella biverkningar").

Äldre

Erfarenheten av behandling med Gilenya till äldre patienter (över 65 år) är begränsad. Prata med din läkare om du undrar över något.

Barn och ungdomar

Gilenya är inte avsett att användas hos barn under 10 år eftersom det inte har studerats hos MS-patienter i denna åldersgrupp.

Varningar och försiktighetsåtgärder som anges ovan gäller även för barn och ungdomar. Följande information är särskilt viktig för barn och ungdomar och deras vårdgivare:

- Innan du börjar ta Gilenya kommer din läkare att kontrollera din vaccinationsstatus. Om du inte tagit vissa vaccinationer, kan det vara nödvändigt för dig att få dem innan behandlingen med Gilenya kan startas.
- Första gången du tar Gilenya, eller när du byter från en daglig dos på 0,25 mg till en daglig dos på 0,5 mg, kommer din läkare att övervaka din hjärtfrekvens och dina hjärtslag (se "Långsam hjärtfrekvens (bradykardi) och oregelbunden hjärtrytm" ovan).
- Om du upplever krampryckningar eller -anfall före eller samtidigt som du tar Gilenya, tala med din läkare.
- Om du lider av depression eller ångest, eller om du blir nedstämd eller orolig när du tar Gilenya, tala med din läkare. Du kan behöva övervakas mer noggrant.

Andra läkemedel och Gilenya

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala om för din läkare om du tar något av följande läkemedel:

- **Läkemedel som hämmar eller modulerar immunsystemet**, inklusive **andra läkemedel som används för att behandla MS**, som beta-interferon, glatirameracetat, natalizumab, mitoxantron, teriflunomid, dimetylfumarat eller alemtuzumab. Du får inte använda Gilenya samtidigt med sådana läkemedel eftersom detta kan förstärka effekten på immunsystemet (se även "Ta inte Gilenya").
- **Kortikosteroider**, på grund av en eventuell extra effekt på immunsystemet.
- **Vacciner**. Om du behöver vaccineras, be om din läkares råd först. Under och upp till 2 månader efter behandling med Gilenya ska du inte få vissa typer av vaccin (levande försvagade vacciner) eftersom de kan utlösa den infektion som de är avsedda att förebygga. Andra vacciner kanske inte har lika bra effekt som normalt om de ges under denna period.
- **Läkemedel som sänker hjärtfrekvensen** (t.ex. betablockerare, som atenolol). Användning av Gilenya tillsammans med sådana läkemedel kan förstärka effekten på hjärtfrekvensen under de första behandlingsdagarna med Gilenya.
- **Läkemedel mot oregelbunden hjärtrytm**, som kinidin, disopyramid, amiodaron eller sotalol. Du får inte använda Gilenya om du tar ett sådant läkemedel eftersom det kan förstärka effekten på oregelbunden hjärtrytm (se även "Ta inte Gilenya").
- **Andra läkemedel:**
 - proteashämmare, medel mot infektioner såsom ketokonazol, azolantimykotika, klaritromycin eller telitromycin.
 - karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz eller johannesört (möjlig risk för minskad effekt av Gilenya).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Använd inte Gilenya under graviditet, om du försöker bli gravid eller om du är en kvinna som kan bli gravid och du inte använder en effektiv preventivmetod. Om Gilenya används under graviditet finns risk för skador på det ofödda barnet. Frekvensen av medfödda missbildningar observerade hos spädbarn som utsätts för Gilenya under graviditeten är cirka 2 gånger den frekvens som observeras hos den allmänna befolkningen (i vilken frekvensen av medfödda missbildningar är cirka 2-3 %). I de vanligast rapporterade missbildningarna ingår hjärt-, njur- och muskuloskeletala missbildningar.

Därför, om du är en kvinna i fertil ålder:

- innan du börjar behandling med Gilenya kommer din läkare att informera om risken för ett ofött barn och att be dig att göra ett graviditetstest för att säkerställa att du inte är gravid, och,
- du måste använda en effektiv preventivmetod medan du tar Gilenya och i två månader efter att du slutat ta det för att undvika att bli gravid. Tala med din läkare om tillförlitliga preventivmetoder.

Din läkare kommer att ge dig ett kort som förklarar varför du inte ska bli gravid när du tar Gilenya.

Om du blir gravid medan du tar Gilenya, ska du omedelbart berätta det för din läkare. Din läkare kommer att besluta att avbryta behandlingen (se ”Om du slutar att ta Gilenya” i avsnitt 3 och även avsnitt 4, ”Eventuella biverkningar”). Specialiserade förlossningskontroller kommer att utföras.

Amning

Du ska inte amma medan du tar Gilenya. Gilenya kan gå över till bröstmjolk och det finns risk för allvarliga biverkningar hos barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Din läkare kommer att tala om för dig om du med din sjukdom kan köra bil, cykla eller använda maskiner på ett säkert sätt. Gilenya förväntas inte påverka din körförmåga eller använda maskiner.

Emellertid, när behandlingen inleds måste du stanna på läkarmottagningen eller kliniken i 6 timmar efter det att du har tagit den första dosen av Gilenya. Din körförmåga och använda maskiner kan försämrans under och eventuellt efter denna tidsperiod.

3. Hur du tar Gilenya

Behandling med Gilenya kommer att övervakas av en läkare som har erfarenhet av behandling av multipel skleros.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Rekommenderad dos:

Vuxna:

Dosen är en kapsel 0,5 mg om dagen.

Barn och ungdomar (i åldern 10 år och äldre):

Dosen beror på kroppsvikt:

- *Barn och ungdomar med kroppsvikt lika med eller under 40 kg:* en 0,25 mg kapsel per dag.
- *Barn och ungdomar med kroppsvikt över 40 kg:* en 0,5 mg kapsel per dag.

Barn och ungdomar som börjar på en 0,25 mg kapsel per dag och senare når en stabil kroppsvikt över 40 kg kommer att instrueras av läkaren att byta till en 0,5 mg kapsel per dag. I detta fall rekommenderas att upprepa observationstiden för första dosen.

Ta inte mer än den rekommenderade dosen.

Gilenya är för oral användning.

Ta Gilenya en gång om dagen med ett glas vatten. Gilenya kapslar ska alltid sväljas hela, utan att öppna dem. Gilenya kan tas med eller utan mat.

Om du tar Gilenya samma tid varje dag blir det lättare att komma ihåg när du ska ta läkemedlet.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du undrar hur länge du ska ta Gilenya.

Om du har tagit för stor mängd av Gilenya

Om du har tagit för stor mängd av Gilenya, ska du omedelbart kontakta din läkare.

Om du har glömt att ta Gilenya

Om du har tagit Gilenya i mindre än 1 månad och du glömmer att ta 1 dos under en hel dag, kontakta din läkare innan du tar nästa dos. Din läkare kan besluta att hålla dig under observation när du tar nästa dos.

Om du har tagit Gilenya i minst 1 månad och har glömt att ta din behandling i mer än 2 veckor, kontakta din läkare innan du tar nästa dos. Din läkare kan besluta att hålla dig under observation när du tar nästa dos. Om du däremot har glömt att ta din behandling i högst 2 veckor, kan du ta nästa dos som planerat.

Ta aldrig en dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Gilenya

Sluta inte att ta Gilenya och ändra inte dosen utan att först prata med din läkare.

Gilenya stannar kvar i kroppen i upp till 2 månader efter att du har slutat med behandlingen. Antalet vita blodkroppar (lymfocyttallet) kan också ligga kvar på en låg nivå under denna tid och de biverkningar som beskrivs i den här bipacksedeln kan fortfarande uppträda. Efter att du slutat ta Gilenya kan du få vänta i 6-8 veckor innan du startar en ny MS-behandling.

Om du måste återuppta medicinering med Gilenya mer än 2 veckor efter att du slutade att ta det, kan den effekt på hjärtfrekvensen som normalt ses vid behandlingsstart uppträda på nytt och du kommer att behöva övervakas på läkarmottagning eller klinik för återinsättande av behandlingen. Du ska inte starta behandling med Gilenya, om den avslutades för mer än två veckor sedan, utan att söka råd från din läkare.

Din läkare kommer att bestämma om och hur du behöver övervakas efter att du har slutat ta Gilenya. Tala omedelbart om för din läkare om du tror att din MS förvärrats efter att du har slutat behandlingen med Gilenya. Det kan vara allvarligt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Några biverkningar kan vara eller kan bli allvarliga

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Hosta med slem, obehag i bröstet, feber (tecken på lungsjukdom)
- Herpesvirusinfektion (bältros eller herpes zoster) med symtom som blåsor, sveda, klåda eller smärta i huden, vanligen på överkroppen eller ansiktet. Andra symtom kan vara feber och kraftlöshet i infektionens tidiga stadier, följda av domningar, klåda eller röda fläckar med svår smärta
- Långsam hjärtrytm (bradykardi), oregelbunden hjärtrytm
- En typ av hudcancer som kallas basalcellscancer (BCC) som ofta visas som en pärlskimrande knuta, men det kan också ta andra former
- Depression och ångest har inträffat med ökad frekvens i MS-populationen och har också rapporterats hos pediatrika patienter behandlade med Gilenya

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Lunginflammation med symtom som feber, hosta, andningssvårigheter
- Makulaödem (svullnad i gula fläcken på näthinnan längst bak i ögat) med symtom som skuggor eller en blind fläck mitt i synfältet, dimsyn, svårigheter att se färger eller detaljer
- Minskning av antalet blodplättar, vilket ökar risken för blödning eller blåmärken
- Malignt melanom (en typ av hudcancer som brukar utvecklas från en ovanlig leverfläck)
Möjliga tecken på melanom inkluderar leverfläckar som kan ändra storlek, form, höjd eller färg över tiden eller nya leverfläckar. Leverfläckarna kan klia, blöda eller bli såriga
- Krampryckningar, -anfall (vanligare hos barn och ungdomar än hos vuxna)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- Ett tillstånd som kallas posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Symtomen kan omfatta plötsligt uppkommande svår huvudvärk, förvirring, kramper och/eller synstörningar
- Lymfom (en typ av cancer som drabbar lymfsystemet)
- Skivepitelcancer: en typ av hudcancer som kan vara utformad som en fast, liten, röd knöl, ett sår med skorpa eller ett nytt sår på ett befintligt ärr

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Onormalt EKG (T-vågsinversion)
- Tumör förknippad med infektion av humant herpesvirus 8 (Kaposi sarkom)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- Allergiska reaktioner, bland annat symtom på hudutslag eller kliande nässelutslag, svullnad av läppar, tunga eller ansikte, som är mer sannolikt att de uppstår den dag du inleder behandling med Gilenya.
- Risk för en sällsynt hjärninfection, som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Symtomen på PML kan likna ett MS-skov. Symtom kan också uppstå, som du kanske inte blir medveten om själv, såsom förändringar i humör eller beteende, minnesproblem, tal- och kommunikationssvårigheter, vilka din läkare kan behöva undersöka ytterligare för att utesluta PML. Därför, om du tror att din MS försämras eller om du eller närstående märker några nya eller ovanliga symtom, är det mycket viktigt att du talar med din läkare så fort som möjligt.
- Kryptokockinfektioner (en typ av svampinfektion), inklusive hjärnhinneinflammation (kryptokockmeningit) med symtom såsom huvudvärk åtföljd av stel nacke, ljuskänslighet, illamående och/eller förvirring.

- Merkelcellskarcinom (en typ av hudcancer). Möjliga tecken på Merkelcellskarcinom innefattar köttfärgad eller blåaktigt-röd, smärtfri knöl, ofta i ansikte, huvud eller nacke. Merkelcellskarcinom kan också vara utformat som en fast, smärtfri knöl eller massa. Långvarig exponering för solen och ett svagt immunsystem kan påverka risken för att utveckla Merkelcellskarcinom.
- Efter avbruten behandling med Gilenya kan symtom på MS återvända och bli sämre än tidigare eller under behandlingen.

Om du upplever något av dessa symtom, **ska du omedelbart tala om det för din läkare.**

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Infektion orsakad av influensavirus med symtom som trötthet, frossa, halsont, led- eller muskelvärk, feber
- Känsla av tryck eller smärta i kinderna och pannan (bihåleinflammation)
- Huvudvärk
- Diarré
- Ryggvärk
- Blodtester visar högre nivåer av leverenzym
- Hosta

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Ringorm, en svampinfektion i huden (tinea versicolor)
- Yrsel
- Svår huvudvärk ofta åtföljd av illamående, kräkning och ljuskänslighet (migrän)
- Låg halt av vita blodkroppar (lymfocyter, leukocyter)
- Kraftlöshet
- Kliande, röda, svidande hudutslag (eksem)
- Klåda
- Ökning av blodfettnivån (triglycerider)
- Håravfall
- Andfåddhet
- Depression
- Dimsyn (se även avsnittet om makulaödem under ”Några biverkningar kan vara eller kan bli allvarliga”)
- Hypertoni (Gilenya kan framkalla en liten förhöjning av blodtrycket)
- Muskelvärk
- Ledvärk

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Låg halt av vissa vita blodkroppar (neutrofiler)
- Nedstämdhet
- Illamående

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- Cancer i lymfsystemet (lymfom)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- Perifer svullnad

Om någon av dessa biverkningar påverkar dig svårt, **ska du tala om det för din läkare.**

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Gilenya ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter ”EXP”.

Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Använd inte förpackningen om den är skadad eller uppvisar tecken på manipulation.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är fingolimod.

Gilenya 0,25 mg hårda kapslar

- Varje kapsel innehåller 0,25 mg fingolimod (som hydroklorid).
- Övriga innehållsämnen är:
Kapselinnehåll: mannitol; hydroxipropylcellulosa; hydroxipropylbetadex; magnesiumstearat.
Kapselhölje: gelatin; titandioxid (E171); gul järnoxid (E172).
Tryckfärg: shellack (E904); svart järnoxid (E172); propylenglykol (E1520); ammoniaklösning, koncentrerad (E527).

Gilenya 0,5 mg hårda kapslar

- Varje kapsel innehåller 0,5 mg fingolimod (som hydroklorid).
- Övriga innehållsämnen är:
Kapselinnehåll: mannitol; magnesiumstearat.
Kapselhölje: gelatin; titandioxid (E171); gul järnoxid (E172).
Tryckfärg: shellack (E904); etanol, vattenfri; isopropylalkohol; butylalkohol; propylenglykol (E1520); renat vatten; ammoniaklösning, koncentrerad (E527); kaliumhydroxid; svart järnoxid (E172); gul järnoxid (E172); titandioxid (E171); dimetikon.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Gilenya 0,25 mg hårda kapslar har en elfenbensfärgad, ogenomskinlig över- och underdel.

”FTY0.25 mg” är tryckt på överdelen med svart färg och en rand är tryckt på underdelen med svart färg.

Gilena 0,5 mg hårda kapslar har en vit ogenomskinlig underdel och en klargul ogenomskinlig överdel. "FTY0.5 mg" är tryckt på överdelen med svart färg och två ränder är tryckta på underdelen med gul färg.

Gilena 0,25 mg kapslar finns i förpackningar som innehåller 7 eller 28 kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

Gilena 0,5 mg kapslar finns i förpackningar som innehåller 7, 28 eller 98 kapslar eller i multipack som innehåller 84 kapslar (3 förpackningar med 28 kapslar). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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 26 37 82 111

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

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.