

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gilenya 0,25 mg hårde kapsler

Gilenya 0,5 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Gilenya 0,25 mg hårde kapsler

Hver 0,25 mg kapsel indeholder 0,25 mg fingolimod (som hydrochlorid).

Gilenya 0,5 mg hårde kapsler

Hver 0,5 mg hård kapsel indeholder 0,5 mg fingolimod (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Gilenya 0,25 mg hårde kapsler

16 mm lang kapsel med elfenbensfarvet, uigennemsigtig overdel og underdel, med "FTY 0.25mg" trykt radiale i sort på overdelen og et sort radiale bånd på underdelen.

Gilenya 0,5 mg hårde kapsler

16 mm lang kapsel med stærkt gul, uigennemsigtig overdel og hvid, uigennemsigtig underdel; "FTY0.5 mg" er trykt i sort på overdelen, og der er trykt to radiale bånd med gult på underdelen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Gilenya er indiceret som sygdomsmodificerende behandling i monoterapi ved meget aktiv recidiverende-remitterende multipel sklerose hos følgende grupper af voksne patienter og pædiatriske patienter i alderen 10 år og ældre:

- Patienter med højaktiv sygdom på trods af et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb med mindst en sygdomsmodificerende behandling (for undtagelser og information om udvaskningsperioder, se pkt. 4.4 og 5.1).
- eller
- Patienter med svær hurtig-udviklende recidiverende-remitterende multipel sklerose, defineret ved 2 eller flere invaliderende attaker på ét år og med 1 eller flere gadolinium-opladende læsioner ved kranial MR-scanning eller en signifikant stigning i T2-læsionsbyrde i forhold til en tidligere nylig MR-scanning.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes og gennemføres under opsyn af en læge med erfaring i multipel sklerose.

Dosering

Hos voksne er den anbefalede dosis af fingolimod en 0,5 mg kapsel taget oralt en gang dagligt.

Hos pædiatriske patienter (10 år eller derover) afhænger den anbefalede dosis af kropsvægten:

- Pædiatriske patienter med en kropsvægt ≤ 40 kg: en 0,25 mg kapsel taget oralt en gang dagligt.
- Pædiatriske patienter med en kropsvægt >40 kg: en 0,5 mg kapsel taget oralt en gang dagligt.

Pædiatriske patienter, som starter med 0,25 mg kapsler og efterfølgende opnår en stabil kropsvægt på over 40 kg, bør overgå til 0,5 mg kapsler.

Når der skiftes fra en daglig dosis på 0,25 mg til 0,5 mg, anbefales det at gentage den samme første-dosis-monitorering som ved behandlingsstart.

Det anbefales at udføre samme første-dosis-monitorering som ved behandlingsstart, når behandling har været afbrudt i:

- 1 dag eller mere i løbet af de første 2 uger af behandlingen.
- mere end 7 dage i løbet af uge 3 og 4 i behandlingen.
- mere end 2 uger efter den første måned af behandlingen.

Hvis afbrydelse af behandlingen er af kortere varighed end nævnt ovenfor, skal behandlingen fortsætte med den næste dosis som planlagt (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre patienter

Gilenya skal anvendes med forsigtighed til patienter på 65 år og derover, da de tilgængelige data vedrørende sikkerhed og effektivitet er utilstrækkelige (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Fingolimod er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion i multipel sklerose pivotale studier. Vurderet på grundlag af kliniske farmakologiske studier er det ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Gilenya må ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3). Skønt det ikke er nødvendigt at justere dosis til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, skal der udvises forsigtighed ved initiering af behandling af disse patienter med Gilenya (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Fingolimods sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 10 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Der er meget begrænsede data tilgængelige for børn mellem 10–12 år (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Administration

Dette lægemiddel er til oral anvendelse.

Gilenya kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Kapslerne skal altid synkes hele og må ikke åbnes.

4.3 Kontraindikationer

- Immundefektsyndrom.
- Patienter med øget risiko for opportunistiske infektioner inklusive immunkompromitterede patienter (inklusive dem som er i immunsuppressiv behandling, eller dem som er immunkompromitterede af tidligere behandlinger).
- Formodet eller bekræftet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se pkt. 4.4.).
- Alvorlige aktive infektioner, aktive kroniske infektioner (hepatitis, tuberkulose).
- Aktive maligniteter.
- Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).
- Patienter, som i de foregående 6 måneder har haft myokardieinfarkt (MI), ustabil angina pectoris, slagtilfælde/transitorisk iskæmisk anfald (TIA), dekomenseret hjertesvigt (behandlingskrævende) eller New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV-hjertesvigt (se pkt. 4.4).
- Patienter med alvorlig hjerterytmie, der kræver anti-arytmisk behandling med klasse Ia eller klasse III- anti-arytmiske lægemidler (se pkt. 4.4).
- Patienter med 2. grads Mobitz type II-atrioventrikulær (AV) blok, 3. grads AV-blok eller syg sinussyndrom, hvis de ikke har en pacemaker (se pkt. 4.4).
- Patienter med et baseline QTc-interval på ≥ 500 msek (se pkt. 4.4).
- Under graviditet og til fertile kvinder, der ikke anvender effektiv kontraception (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Bradykardi

Påbegyndelse af behandling medfører et forbigående fald i hjerterefrekvensen og kan også være forbundet med forsinkelse i den atrioventrikulære impulsoverledning, inklusive forbigående, spontant ophørende komplet AV-blok i enkeltstående tilfælde (se pkt. 4.8 og 5.1).

Efter den første dosis begynder faldet i hjerterefrekvensen inden for en time og er maksimal inden for 6 timer. Denne efter-dosis-virkning varer ved de følgende dage, sædvanligvis i mildere grad, og aftager som regel i løbet af de efterfølgende uger. Ved fortsat administration vender den gennemsnitlige hjerterefrekvens tilbage mod udgangsværdien i løbet af en måned. Nogle patienter vil dog opleve, at hjerterefrekvensen ikke er vendt tilbage til udgangsværdien ved slutningen af første måned. Ledningsforstyrrelser har typisk været forbigående og asymptomatiske. De har normalt ikke været behandlingskrævende og er ophørt i løbet af de første 24 timers behandling. Om nødvendigt kan fingolimod-induceret fald i hjerterefrekvensen reverteres med parenterale doser af atropin eller isoprenalin.

Alle patienter skal have optaget ekg og målt blodtryk før og 6 timer efter den første dosis af Gilenya. Alle patienter skal monitoreres i 6 timer for symptomer på bradykardi med måling af puls og blodtryk hver time. Kontinuerlig (*real time*) ekg-monitorering i 6-timers-perioden anbefales.

De samme forsigtighedsregler som ved første dosis anbefales, når patienter overgår fra en daglig dosis på 0,25 mg til 0,5 mg.

Hvis der opstår bradykardi-relaterede symptomer efter doseringen, skal der iværksættes passende klinisk behandling, og monitoreringen skal fortsætte, indtil symptomerne er ophørt. Hvis en patient har behov for farmakologisk intervention under første-dosis-monitoreringen, skal patienten monitoreres natten over på sygehus og første-dosis-monitorering skal gentages efter anden dosis af Gilenya.

Hvis hjerterefrekvensen ved 6 timer er den laveste værdi, efter den første dosis blev administreret (antydende at den maksimale farmakodynamiske virkning på hjertet endnu ikke er nået), skal monitoreringen forlænges med mindst 2 timer, og indtil hjerterefrekvensen stiger igen. Hvis hjerterefrekvensen efter 6 timer er <45 slag pr. minut hos voksne, <55 slag pr. minut hos pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover eller <60 slag pr. minut hos pædiatriske patienter i alderen 10 til under 12 år, eller hvis ekg viser nyopstået AV-blok af 2. grad eller derover eller QTc-interval ≥ 500 msek., skal der også foretages forlænget monitoring (monitorering mindst natten over), og indtil tilstanden er ophørt. Tilstedeværelse af 3. grads AV-blok på et hvilket som helst tidspunkt skal også medføre forlænget monitoring (monitorering mindst natten over).

Virkningerne på hjerterefrekvensen og den atrioventrikulære impulsoverledning kan forekomme igen, når behandlingen med fingolimod genoptages, afhængigt af varigheden af afbrydelse i behandlingen og tiden siden start af behandling. Det anbefales at udføre samme første-dosis-monitorering som ved behandlingsstart, når behandling har været afbrudt (se pkt. 4.2).

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af T-takinversion hos voksne patienter behandlet med fingolimod. I tilfælde af T-takinversion bør den ordinerende læge sikre, at der ikke er symptomer relateret til myokardieiskæmi. Hvis der er formodning om myokardieiskæmi, anbefales rådgivning fra kardiolog.

På grund af risiko for alvorlige rytmeforstyrrelser eller signifikant bradykardi bør Gilenya ikke anvendes til patienter med sinuatrialt blok, symptomatisk bradykardi, tilbagevendende synkope eller hjerterstop i anamnesen, eller til patienter med signifikant QT-forlængelse (QTc >470 msek. [voksne kvinder], QTc >460 msek. [piger] eller >450 msek. [voksne mænd og drenge]), ukontrolleret hypertension eller svær søvnapnø (se også pkt. 4.3). Til sådanne patienter bør behandling med Gilenya kun overvejes, hvis de forventede fordele opvejer de mulige risici, og der bør søges rådgivning hos en kardiolog inden initiering af behandling for at fastlægge den mest hensigtsmæssige monitorering. Det anbefales at forlænge monitoreringen mindst natten over ved behandlingsstart (se også pkt. 4.5).

Fingolimod er ikke undersøgt hos patienter med arytmier, som kræver behandling med antiarytmika af klasse Ia (fx quinidin, disopyramid) eller klasse III (fx amiodaron, sotalol). Lægemidler af klasse Ia og III mod arytmi er sat i forbindelse med tilfælde af torsades de pointes hos patienter med bradykardi (se pkt. 4.3).

Der er begrænset erfaring med Gilenya til patienter, der samtidig er i behandling med betablokkere, calciumantagonister, som sænker hjerterefrekvensen (som fx verapamil eller diltiazem) eller andre lægemidler, der kan sænke hjerterefrekvensen (fx ivabradin, digoxin, kolinesterasehæmmere eller pilocarpin). Da behandlingsstart med fingolimod også er forbundet med fald i hjerterefrekvensen (se også pkt. 4.8, Bradykardi), kan samtidig anvendelse af disse stoffer under initiering af behandling være forbundet med alvorlig bradykardi og hjerteblok. På grund af den potentielle additive virkning på hjerterefrekvensen bør behandling med Gilenya ikke startes hos patienter, som samtidig er i behandling med disse lægemidler (se også pkt. 4.5). Til disse patienter skal behandling med Gilenya kun overvejes, hvis de forventede fordele opvejer de mulige risici. Hvis behandling med Gilenya overvejes, bør der søges rådgivning hos en kardiolog vedrørende skift til lægemidler, der ikke sænker hjerterefrekvensen, før behandlingen initieres. Hvis behandlingen, som sænker hjerterefrekvensen, ikke kan seponeres, skal der søges rådgivning hos en kardiolog for at fastlægge passende monitorering efter første dosis. Det anbefales at forlænge monitorering mindst natten over (se også pkt. 4.5).

QT-interval

I en grundig QT-intervalundersøgelse med doser på 1,25 og 2,5 mg fingolimod ved *steady state*, medens en negativ kronotropisk virkning af fingolimod stadig var til stede, medførte behandling med fingolimod en forlængelse af QTc-intervallet med en øvre grænse for 90 % CI $\leq 13,0$ ms. Der er ingen forbindelse mellem fingolimods dosis- eller eksponeringsrespons og forlængelsen af QTc-intervallet. Der er ikke noget konsekvent signal om øget forekomst af QTc-interval-outliers forbundet med behandling med fingolimod, hverken absolut eller i form af en ændring i forhold til udgangsværdien.

Den kliniske relevans af disse fund er ikke kendt. Der er ikke set klinisk relevant forlængelse af QTc-intervallet i multipel sklerosestudier, men patienter med risiko for QT-forlængelse blev ikke inkluderet i de kliniske forsøg.

Man bør undgå behandling med lægemidler, som kan forlænge QT-intervallet, hos patienter med relevante risikofaktorer som fx hypokaliæmi eller medfødt QT-forlængelse.

Immunsuppressive virkninger

Fingolimod har en immunsuppressiv effekt, der prædisponerer patienter for en infektionsrisiko, herunder opportunistiske infektioner, der kan være dødelige, og øger risikoen for udvikling af lymfomer og andre maligniteter, især relateret til huden. Læger skal omhyggeligt overvåge patienter, især dem med samtidige tilstande eller kendte faktorer, såsom tidligere immunsuppressiv behandling. Hvis der er formodning om, at denne risiko foreligger, skal seponering af behandlingen overvejes af lægen i hvert enkelt tilfælde (se også pkt. 4.4 "Infektioner" og "Kutane maligniteter" og pkt. 4.8 "Lymfomer").

Infektioner

En vigtig farmakodynamisk effekt af fingolimod er en dosisafhængig reduktion af det perifere lymfocytaltal til 20-30 % af udgangsværdierne. Dette skyldes den reversible tilbageholdelse af lymfocytter i lymfevæv (se pkt. 5.1).

Der bør foreligge resultat af en komplet blodtælling (CBC) (dvs. indenfor 6 måneder eller efter afbrydelse af tidligere behandling). Periodisk CBC anbefales også under behandlingen, efter 3 måneder og mindst en gang årligt derefter og ved tegn på infektion. Ved et absolut lymfocytaltal på $<0,2 \times 10^9/l$, som bekræftes ved en gentagen måling, skal behandlingen afbrydes indtil normalisering, fordi fingolimod-behandlingen i kliniske studier blev afbrudt hos patienter med absolut lymfocytaltal $<0,2 \times 10^9/l$.

Hvis patienten har en aktiv, svær infektion, skal behandlingen med Gilenya udsættes indtil patienten er restitueret.

Gilenyas virkning på immunsystemet kan muligvis øge risikoen for infektioner inklusive opportunistiske infektioner (se pkt. 4.8). Der skal iværksættes effektive diagnostiske og terapeutiske strategier hos patienter, der får symptomer på infektion, mens de er i behandling. Ved vurdering af en patient, hvor der er formodning om en infektion, der kan være alvorlig, bør det overvejes at henvise til en læge med erfaring i behandling af infektioner. Patienterne skal instrueres i straks at rapportere symptomer på infektion til deres læge under behandlingen.

Hvis patienten udvikler en alvorlig infektion, skal det overvejes, at seponere Gilenya, og forholdet mellem fordele og risici skal overvejes, før behandlingen genoptages.

Udskillelse af fingolimod efter seponering af behandlingen kan tage op til to måneder; man skal derfor fortsat være på vagt over for infektioner i hele denne periode. Patienterne skal instrueres i at rapportere symptomer på infektion i op til to måneder efter seponering af fingolimod.

Herpes virusinfektion

Alvorlige, livstruende og nogle gange dødelige tilfælde af encefalitis, meningitis eller meningoencefalitis forårsaget af herpes simplex og varicella zoster-virus er blevet observeret på vilkårlige tidspunkter i behandlingsforløbet med Gilenya. Hvis herpes encefalitis, meningitis eller meningoencefalitis opstår, bør behandling med Gilenya seponeres, og passende behandling for den respektive infektion bør igangsættes.

Patienter skal undersøges for immunitet overfor varicella (skoldkopper) før behandling med Gilenya. Det anbefales, at patienter, som ikke har haft skoldkopper diagnosticeret af en læge, eller ikke har dokumentation for et fuldt vaccinationsprogram med skoldkoppevaccine, testes for antistoffer mod varicella zoster-virus (VZV), før behandling med fingolimod påbegyndes. Et fuldt vaccinationsprogram med skoldkoppevaccine anbefales før påbegyndelse af behandling med Gilenya hos antistofnegative patienter (se pkt. 4.8). Indledning af behandling med fingolimod skal udsættes til 1 måned efter vaccination for at opnå den fulde virkning af vaccinen.

Kryptokokmeningitis

Der er efter markedsføringen indberettet tilfælde af kryptokokmeningitis (en svampeinfektion), i nogle tilfælde med dødelig udgang, efter ca. 2-3 års behandling, dog er den nøjagtige sammenhæng med behandlingsvarigheden ikke kendt (se pkt. 4.8). Patienter med symptomer, som stemmer overens med kryptokokmeningitis (fx hovedpine forbundet med mentale ændringer som fx konfusion, hallucinationer og/eller personlighedsændringer) skal straks udredes diagnostisk. Hvis kryptokokmeningitis diagnosticeres, skal fingolimod seponeres, og der skal iværksættes passende behandling. En speciallæge i infektionsmedicin bør konsulteres, hvis behandlingen ønskes genoptaget.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er efter markedsføringen indberettet tilfælde af PML under behandling med fingolimod (se pkt. 4.8). PML er en opportunistisk infektion forårsaget af John-Cunningham-virus (JCV) og kan være dødelig eller medføre svær invaliditet. Størstedelen af PML-tilfælde er optrådt efter ca. 2 eller flere års behandling med fingolimod. Ud over varigheden af fingolimod eksponering omfatter andre potentielle risikofaktorer for PML, tidligere behandling med immunsuppressiva eller immunmodulatorer og/eller svær lymfopeni ($<0,5 \times 10^9/l$). Patienter, der er i risikogruppen, bør følges nøje for eventuelle tegn eller symptomer på PML. PML kan kun opstå i nærvær af JCV-infektion. Hvis JCV-test foretages, skal det tages i betragtning, at indflydelsen af lymfopeni på nøjagtigheden af anti-JCV-antistoftesten ikke er undersøgt hos patienter behandlet med fingolimod. En negativ anti-JCV-antistoftest udelukker ikke muligheden for en efterfølgende JCV-infektion. Inden behandlingen med fingolimod initieres, skal en baseline-MRI være til rådighed (som regel inden for 3 måneder) som reference. Ved rutinemæssig MRI-scanning (i henhold til nationale og lokale retningslinjer) skal lægen være opmærksom på forandringer tydende på PML. MRI-scanningsfund kan være til stede før kliniske tegn eller symptomer. Årlige MRI-scanning bør overvejes som led i øget agtpågivenhed hos patienter, der har en øget risiko for PML. Tilfælde af asymptomatisk PML baseret på MRI-scanningsfund og positivt JCV-DNA i cerebrospinalvæsken er blevet rapporteret hos patienter i behandling med fingolimod. Ved formodning om PML skal MRI-scanning udføres straks med henblik på diagnosticering, og fingolimod skal seponeres, indtil PML er blevet udelukket. Hvis PML bekræftes, skal behandlingen seponeres permanent (se også pkt. 4.3).

Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med sphingosin-1-fosfat (S1P)-receptor-modulator, herunder fingolimod, som udviklede PML og efterfølgende seponerede behandlingen. IRIS viser sig som et klinisk fald i patientens tilstand, der kan komme hurtigt og kan føre til alvorlige neurologiske komplikationer eller død og er ofte forbundet med karakteristiske ændringer på MRI. Tid til fremkomst af IRIS hos patienter med PML var normalt fra uger til måneder efter seponering af S1P-receptor-modulator. Der bør monitoreres for udvikling af IRIS og gives passende behandling af den associerede inflammation.

Human papilloma virus (HPV) infektion

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af human papilloma virus (HPV) infektion, herunder papillom, dysplasi, vorter og HPV-relateret kræft, under behandling med fingolimod (se pkt. 4.8). HPV-vaccination, under hensyntagen til retningslinjerne for vaccination, bør overvejes inden initiering af behandling på grund af fingolimods immunsuppressive egenskaber. Kræft-screening, herunder Pap-test, anbefales efter gældende standarder.

Makulaødem

Der er rapporteret makulaødem med eller uden visuelle symptomer hos 0,5 % af patienter behandlet med fingolimod 0,5 mg, fortrinsvis inden for de første 3-4 måneder af behandlingen (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor at foretage en oftalmologisk undersøgelse 3-4 måneder efter påbegyndt behandling. Hvis en patient rapporterer synsforstyrrelser på noget tidspunkt under behandlingen, skal der foretages en vurdering af fundus, herunder også af makula.

For patienter, som tidligere har haft uveitis, og patienter med diabetes mellitus er der en øget risiko for makulaødem (se pkt. 4.8). Fingolimod er ikke undersøgt hos patienter med både multipel sklerose og diabetes mellitus. Det anbefales, at patienter med både multipel sklerose og diabetes mellitus eller tidligere uveitis får foretaget en oftalmologisk vurdering, før behandling med Gilenya påbegyndes, samt opfølgende vurderinger under behandlingen.

Fortsat behandling af patienter med makulaødem er ikke undersøgt. Det anbefales at afbryde behandlingen med Gilenya, hvis patienten udvikler makulaødem. Når der skal træffes beslutning om, hvorvidt behandling skal genoptages efter makulaødemet er forsvundet, skal der tages hensyn til de potentielle fordele og risici for den enkelte patient.

Leverskade

Der er forekommet forhøjede leverenzymerspecielt alanin-aminotransferase (ALAT), men også gamma-glutamyltransferase (GGT) og aspartat-aminotransferase (ASAT) hos multipel sklerosepatienter i behandling med fingolimod. Nogle tilfælde af akut leversvigt, der krævede levertransplantation, og klinisk signifikant leverskade er også blevet indberettet. Tegn på leverskade, herunder markant forhøjet leverenzymers i serum og forhøjet total bilirubin, er opstået så tidligt som ti dage efter den første dosis og er også blevet indberettet efter langvarig brug. Under kliniske studier er der forekommet forhøjelser af leveraminotransferase på 3 eller flere gange den øvre normalgrænse (upper limit of normal, ULN) hos 8,0 % af de voksne patienter, der blev behandlet med fingolimod 0,5 mg, sammenlignet med 1,9 % af placebopatienterne. Forhøjelser på 5 gange ULN forekom hos 1,8 % af patienterne på fingolimod og 0,9 % af patienterne på placebo. Fingolimodbehandlingen blev afbrudt i de kliniske studier ved forhøjelser på mere end 5 gange ULN. Forhøjelse af leveraminotransferaser forekom igen ved genoptagelse af behandlingen hos nogle patienter, hvilket taler for en sammenhæng med fingolimod. I kliniske studier forekom aminotransferases stigning på alle tidspunkter under behandlingen, men de fleste tilfælde forekom i løbet af de første 12 måneder. Serumaminotransferaseniveauerne blev normale igen inden for ca. 2 måneder efter seponering af fingolimod.

Fingolimod er ikke undersøgt hos patienter med svære leverskader (Child-Pugh klasse C) og bør ikke anvendes til denne type patienter (se pkt. 4.3).

Da fingolimod har immunsuppressive egenskaber bør initiering af behandling udsættes hos patienter med aktiv viral hepatitis indtil infektionen er ophørt.

Der bør være nye målinger (dvs. indenfor de seneste 6 måneder) af aminotransferaser og bilirubin tilgængelige ved indledning af behandling. Hvis der ikke er kliniske symptomer, bør leveraminotransferaser og bilirubin i serum måles ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandlingen og periodisk derefter indtil 2 måneder efter seponering af behandling med Gilenya. Ved manglende kliniske symptomer, hvis leveraminotransferaser er mere end 3 og mindre end 5 gange ULN uden øgning af bilirubin i serum, bør mere hyppig monitorering, herunder måling af bilirubin og alkalisk fosfatase (ALP) i serum, udføres for at klargøre om yderligere øgning opstår og for at skelne fra tilstedeværelse af en alternativ ætiologi for leverdysfunktion. Hvis leveraminotransferaser er mindst 5 gange ULN eller mindst 3 gange ULN forbundet med enhver øgning af bilirubin i serum, bør behandling med Gilenya seponeres. Levermonitorering bør fortsættes. Hvis serum-niveauerne bliver normale igen (herunder hvis en alternativ årsag til leverdysfunktionen opdages), kan behandling med Gilenya genstartes baseret på en omhyggelig benefit/risk-vurdering af patienten.

Patienter, der udvikler symptomer, der tyder på nedsat leverfunktion, såsom uforklarlig kvalme, opkastning, mavesmerter, træthed, appetitløshed eller gulsot og/eller mørk urin, bør straks have målt leverenzymen og bilirubin, og behandling bør seponeres, hvis der konstateres signifikant leverskade. Behandlingen bør ikke genoptages, med mindre der kan fastlægges en plausibel alternativ ætiologi for tegnene og symptomerne på leverskade.

Selvom der ikke er data, der viser, at patienter med leversygdom har en øget risiko for at udvikle forhøjede leverenzymen under behandling med Gilenya, bør der udvises forsigtighed ved anvendelse af Gilenya hos patienter med signifikant leversygdom i anamnesen.

Virkning på blodtrykket

Patienter med hypertension, som ikke var medicinsk kontrolleret, blev ekskluderet fra deltagelse i kliniske studier udført før markedsføring. Der skal iagttages forsigtighed, hvis patienter med ukontrolleret hypertension behandles med Gilenya.

I multipel sklerosestudierne oplevede patienter behandlet med fingolimod 0,5 mg en gennemsnitlig øgning på ca. 3 mmHg i det systoliske blodtryk og ca. 1 mmHg i det diastoliske blodtryk. Blodtryksstigningen blev opdaget ca. 1 måned efter behandlingsstart og persisterede under fortsat behandling. I det placebokontrollerede 2-års studie blev hypertension rapporteret som en bivirkning hos 6,5 % af patienterne i behandling med fingolimod 0,5 mg og hos 3,3 % af placebopatienterne. Blodtrykket bør derfor monitoreres jævnlige under behandling.

Virkning på respirationen

Der blev observeret en mindre dosisafhængig reduktion i værdierne for forceret ekspirationsvolumen (FEV₁) og lungediffusionskapacitet for kulmonooxid (DLCO) ved behandling med fingolimod startende ved måned 1 og forblivende stabil derefter. Gilenya bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svær respiratorisk lidelse, lungefibrose og kronisk obstruktiv lungesygdom (se pkt. 4.8).

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom

Der er i kliniske studier og efter markedsføring rapporteret sjældne tilfælde af posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) (se pkt. 4.8). De rapporterede symptomer inkluderede pludseligt opstået kraftig hovedpine, kvalme, opkastning, ændring i mental tilstand, synsforstyrrelser og kramper. Symptomerne på PRES er sædvanligvis reversible, men der kan udvikles iskæmisk apopleksi eller hjerneblødning. Forsinkelse i diagnose og behandling kan føre til permanente neurologiske sequelae. Hvis der er formodning om PRES, skal Gilenya seponeres.

Forudgående immunsupprimerende eller immunmodulerende behandlinger

Der er ikke udført studier til vurdering af fingolimods virkning og sikkerhed ved skift fra teriflunomid-, dimethylfumarat- eller alemtuzumab-behandling til Gilenya. Ved skift fra en anden sygdomsmodificerende behandling til Gilenya skal der tages hensyn til den anden behandlings eliminationshalveringstid og virkningsmåde for at undgå additiv immunesupprimerende virkning og samtidig minimere risikoen for reaktivering af sygdommen. CBC anbefales før initiering af Gilenya for at sikre, at den tidligere behandlings virkning på immunsystemet (dvs. cytopeni) er ophørt.

Gilenya kan normalt startes straks efter seponering af interferon eller glatirameracetat.

For dimethylfumarat bør udvaskningsperioden være tilstrækkelig lang til, at CBC er på udgangsniveau, før behandling med Gilenya startes.

På grund af natalizumabs lange eliminationshalveringstid tager eliminationen normalt op til 2-3 måneder efter behandlingsophør. Teriflunomid elimineres også langsomt fra plasma. Uden en accelereret eliminationsprocedure kan clearance af teriflunomid fra plasma tage fra flere måneder til op til 2 år. Det anbefales at udføre en accelereret eliminationsprocedure som beskrevet i produktresuméet for teriflunomid, alternativt bør udvaskningsperioden ikke være kortere end 3,5 måned. Det er nødvendigt at tage forholdsregler mod potentiel samtidig immunsupprimerende virkning, når patienter skifter fra natalizumab eller teriflunomid til Gilenya.

Alemtuzumab har en kraftig og langvarig immunsupprimerende virkning. Da den faktiske varighed af immunsuppression ikke er kendt, kan påbegyndelse af Gilenya-behandling ikke anbefales, medmindre fordelene ved en sådan behandling klart opvejer risikoen for den enkelte patient.

En beslutning om samtidig længerevarende behandling med kortikosteroider skal ske efter nøje overvejelser.

Indgivelse sammen med potente CYP-induktorer

Kombination af fingolimod og potente CYP-induktorer bør ske med forsigtighed. Samtidig indgivelse af perikon frarådes (se pkt. 4.5)

Maligniteter

Kutane maligniteter

Der er rapporteret basalecellekarcinom (BCC) og andre kutane neoplasmer, herunder malignt melanom, pladecellekarcinom, Kaposi sarkom og Merkelcellekarcinom, hos patienter, der får Gilenya (se pkt. 4.8). Der skal udvises opmærksomhed på hudlæsioner, og en medicinsk vurdering af huden anbefales ved start, og derefter hver 6. til 12. måned baseret på en klinisk vurdering. Patienter bør henvises til en dermatolog i tilfælde af observation af mistænkelige hudlæsioner.

Da der er en potentiel risiko for malign hudvækst, bør patienter, der behandles med fingolimod, advares mod udsættelse for sollys uden beskyttelse. Disse patienter bør ikke modtage samtidig behandling med UV-B-stråling eller PUVA-fotokemoterapi.

Lymfomer

Der har været tilfælde af lymfom i kliniske studier og efter markedsføring (se pkt. 4.8). De rapporterede tilfælde var af heterogen karakter, hovedsageligt non-Hodgkin-lymfom, herunder B-celle og T-cellelymfomer. Der er blevet observeret tilfælde af kutant T-cellelymfom (Mycosis Fungoides). Der er også blevet observeret et dødeligt tilfælde af Epstein-Barr-virus (EBV)-positiv B-cellelymfom. Ved formodet lymfom, skal behandling seponeres.

Fertile kvinder

På grund af risiko for fosteret er fingolimod kontraindiceret under graviditet og til fertile kvinder, der ikke anvender effektiv kontrception. Før behandlingen initieres skal fertile kvinder rådgives om denne risiko for fosteret. Der skal foreligge en negativ graviditetstest, og der skal anvendes effektiv kontrception under behandling og i 2 måneder efter seponering (se pkt. 4.3 og 4.6 og informationen i Lægeinformationspakken).

Tumefaktive læsioner

Der er efter markedsføring blevet rapporteret om sjældne tilfælde af tumefaktive læsioner forbundet med MR-attakker. I tilfælde af svære attakker bør der udføres MRI-scanning for at udelukke tumefaktive læsioner. Seponering af behandling bør overvejes af den behandlende læge på baggrund af en individuel vurdering og under hensyntagen til fordele og risici for den enkelte patient.

Fornyset sygdomsaktivitet (recidiv) efter seponering af fingolimod

Efter markedsføring er der i sjældne tilfælde observeret alvorlig sygdomsforværring hos nogle patienter, som er stoppet med behandlingen med fingolimod. Dette er generelt blevet set inden for 12 uger efter ophør af behandling med fingolimod, men er også blevet rapporteret i op til 24 uger efter seponering. Der skal derfor udvises forsigtighed, når behandling med fingolimod stoppes. Hvis det vurderes at være nødvendigt at seponere fingolimod, bør muligheden for tilbagevendende usædvanlig høj sygdomsaktivitet tages i betragtning og patienterne bør monitoreres for relevante tegn og symptomer, og passende behandling bør initieres om nødvendigt (se ”Behandlingsophør” nedenfor).

Behandlingsophør

Hvis det besluttes at stoppe behandlingen med Gilenya, er det nødvendigt med et 6-ugers interval uden behandling, baseret på halveringstid, for at udvaske fingolimod fra cirkulationen (se pkt. 5.2). Lymfocytallene vender progressivt tilbage til det normale niveau i løbet af 1-2 måneder efter behandlingsophør hos de fleste patienter (se pkt. 5.1), selvom det hos nogle patienter kan tage betydelig længere tid, før fuldstændig normalisering opnås. Påbegyndelse af anden behandling i denne periode, vil medføre samtidig eksponering for fingolimod. Anvendelse af immunsuppressiva hurtigt efter ophør med Gilenya kan medføre en forstærket påvirkning af immunsystemet; det er derfor nødvendigt at udvise forsigtighed.

Efter seponering af fingolimod i forbindelse med PML, anbefales det at overvåge patienter for udvikling af immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (PML-IRIS) (se ”progressiv multifokal leukoencefalopati” ovenfor).

Forsigtighed er også indiceret, når man stopper fingolimodbehandling på grund af risikoen for recidiv (se ”Fornyset sygdomsaktivitet (recidiv) efter seponering af fingolimod” ovenfor). Hvis seponering af Gilenya anses for nødvendigt, skal patienterne i denne periode overvåges for relevante tegn på en mulig recidiv.

Interferens med serologisk testning

Da fingolimod nedsætter antallet af lymfocytter i blodet på grund af omfordeling til sekundære lymfoide organer, kan tællinger af det perifere lymfocytaltal ikke anvendes til at vurdere status for en delmængde af lymfocytter hos en patient, der behandles med Gilenya. Laboratorietests, som indebærer anvendelse af cirkulerende mononukleære celler, kræver større blodmængder på grund af reduktionen af antallet af cirkulerende lymfocytter.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter er sammenlignelig med den for voksne, og de advarsler og forsigtighedsregler der gælder for voksne, gælder derfor også pædiatriske patienter.

Man skal især være opmærksom på følgende, når Gilenya ordineres til pædiatriske patienter:

- Ved første dosis skal forsigtighedsreglerne følges (se ”Bradykardi” ovenfor). Når patienter skifter fra en daglig dosis på 0,25 mg til 0,5 mg, anbefales de samme forsigtighedsregler som ved første dosis.
- I det kontrollerede pædiatriske studie D2311 er der indberettet tilfælde af krampeanfald, angst, nedtryktthed og depression med en højere forekomst hos patienter behandlet med fingolimod sammenlignet med patienter behandlet med interferon beta-1a. Der skal udvises forsigtighed i denne undergruppe (se ”Pædiatrisk population” under pkt. 4.8).
- Lette, enkeltstående stigninger i bilirubin er fundet hos pædiatriske patienter behandlet med Gilenya.
- Det anbefales, at pædiatriske patienter får alle vaccinationer i henhold til gældende retningslinjer for vaccination, inden de startes på behandling med Gilenya (se ”Infektioner” ovenfor).

- Der er meget begrænsede data tilgængelige fra børn i alderen mellem 10–12 år, under 40 kg eller på Tanners stadium <2 (se pkt. 4.8 og 5.1). Eftersom der er meget begrænset viden tilgængelig fra det kliniske studie, er forsigtighed påkrævet i disse undergrupper.
- Der er ingen tilgængelige langtids sikkerhedsdata for den pædiatriske population.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsupprimerende behandlinger

Antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsupprimerende behandlinger bør ikke gives samtidig på grund af risikoen for forstærket påvirkning af immunsystemet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Der skal også udvises forsigtighed, når patienter skifter fra langtidsvirkende behandlinger, som påvirker immunsystemet, såsom natalizumab, teriflunomid eller mitoxantron (se pkt. 4.4). I kliniske studier hos patienter med multipel sklerose har samtidig behandling af anfald med kortikosteroider i en kort periode ikke været forbundet med forhøjet infektionsrate.

Vaccination

Under og i op til to måneder efter behandling med Gilenya kan vaccination være mindre effektiv. Anvendelse af svækkede vacciner kan indbære en infektionsrisiko og skal derfor undgås (se pkt. 4.4 og 4.8).

Bradykardiinducerende stoffer

Fingolimod er blevet undersøgt i kombination med atenolol og diltiazem. Når fingolimod blev anvendt sammen med atenolol i en interaktionsundersøgelse i raske frivillige, blev hjerterefrekvensen nedsat med yderligere 15 % ved påbegyndelse af fingolimodbehandlingen, en effekt, der ikke ses sammen med diltiazem. Behandling med Gilenya bør ikke startes hos patienter, som får betablokkere eller andre stoffer, som kan nedsætte hjerterefrekvensen, såsom klasse Ia- og III-antiarytmika, calciumantagonister (som verapamil eller diltiazem), ivabradin, digoxin, kolinesterasehæmmere eller pilocarpin, på grund af de potentielle forstærkede virkninger på hjerterefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.8). Hvis behandling med Gilenya overvejes til disse patienter, bør der søges rådgivning hos en kardiolog vedrørende skift til lægemidler, der ikke sænker hjerterefrekvensen, eller om hensigtsmæssig monitorering under behandlingsstart. Hvis medicinen, som sænker hjerterefrekvensen, ikke kan seponeres, anbefales monitorering mindst natten over.

Interaktioner af andre lægemidler på fingolimods farmakokinetik

Fingolimod metaboliseres hovedsagligt af CYP4F2. Andre enzymer som CYP3A4 kan også medvirke til dets metabolisme, især i tilfælde af kraftig induktion af CYP3A4. Potente hæmmere af transportproteiner forventes ikke at indvirke på fingolimods fordeling. Samtidig behandling med fingolimod og ketoconazol har medført en beskedne forøgelse (1,7 gange) af fingolimod- og fingolimodphosphat-eksponeringen (AUC) ved hæmning af CYP4F2. Der skal iagttages forsigtighed med stoffer, som kan hæmme CYP3A4 (proteasehæmmere, azolsvampemidler, visse makrolider såsom clarithromycin eller telithromycin).

Indgivelse af en enkelt dosis fingolimod 2 mg til patienter i *steady state*-carbamazepinbehandling (dosis 600 mg 2 gange daglig) reducerede AUC for fingolimod og dets metabolitter med ca. 40 %. Andre potente CYP3A4-induktorer for eksempel rifampicin, phenobarbital, phenytoin, efavirenz og perikon kan reducere AUC for fingolimod og dets metabolitter i mindst samme størrelsesorden. Da dette kan forringe effekten, bør samtidig indgivelse ske med forsigtighed. Samtidig indgivelse af perikon kan dog ikke anbefales (se pkt. 4.4).

Interaktion af fingolimod på andre stoffers farmakokinetik

Det er ikke sandsynligt, at fingolimod interagerer med stoffer, som hovedsagligt metaboliseres af CYP3A4-enzymet, eller med substrater af de vigtigste transportproteiner.

Samtidig behandling med fingolimod og ciclosporin har ikke bevirket nogen ændring i ciclosporin- eller fingolimod-eksponeringen. Fingolimod forventes derfor ikke at ændre farmakokinetikken af lægemidler, som er CYP3A4-substrater.

Samtidig indgivelse af fingolimod og orale antikonceptiva (ethinylestradiol og levonorgestrel) har ikke fremkaldt nogen ændring i eksponeringen for orale antikonceptiva. Der er ikke udført interaktionsstudier med orale antikonceptiva indeholdende andre progestagener. Der forventes dog ingen virkning af fingolimod på eksponeringen af disse.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/kontraception til kvinder

Fingolimod er kontraindiceret til fertile kvinder, der ikke anvender effektiv kontraception (se pkt. 4.3). Derfor skal der foreligge en negativ graviditetstest før behandlingen initieres hos fertile kvinder, og der skal rådgives om den alvorlige risiko for fostret. Fertile kvinder skal anvende effektiv kontraception under behandling og i 2 måneder efter seponering af Gilenya, da det tager cirka 2 måneder at eliminere fingolimod fra kroppen efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

Særlige forholdsregler er også inkluderet i Lægeinformationspakken. Disse forholdsregler skal være implementeret inden fingolimod udskrives til kvindelige patienter og under behandling.

Muligheden for tilbagevendende sygdomsaktivitet skal tages i betragtning, når behandlingen med fingolimod seponeres for at planlægge graviditet (se pkt. 4.4).

Graviditet

Humane data efter markedsføringen antyder, at anvendelse af fingolimod under graviditeten er forbundet med en 2 gange forhøjet risiko for alvorlige medfødte misdannelser sammenlignet med hyppigheden hos den generelle befolkning (2-3 %; EUROCAT).

De følgende alvorlige misdannelser, var de hyppigst rapporterede:

- Medfødt hjertesygdom som atrial og ventrikulær septumdefekt; Steno-Fallots tetralogi
- Nyreanomalier
- Muskuloskeletale anomalier

Der foreligger ingen data vedrørende fingolimods virkning på fødselsveer og forløsning.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet, herunder tab af fostret og organdefekter, især persisterende truncus arteriosus og ventrikelseptum-defekt (se pkt. 5.3). Endvidere er det kendt, at den receptor, der påvirkes af fingolimod (sphingosin1-fosfatreceptoren), er involveret i kardannelsen under embryogenesen.

Derfor er fingolimod kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Fingolimod skal seponeres 2 måneder inden graviditet planlægges (se pkt. 4.4). Hvis en kvinde bliver gravid under behandling, skal behandlingen med fingolimod seponeres. Der skal gives medicinsk rådgivning vedrørende risikoen for skadelige virkninger for fosteret forbundet med behandling og der skal udføres ultralydsundersøgelser.

Amning

Fingolimod udskilles i mælken hos dyr, der behandles under amning (se pkt. 5.3). På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger af fingolimod hos ammede børn, bør kvinder, der får Gilenya, ikke amme.

Fertilitet

Data fra prækliniske undersøgelser tyder ikke på, at fingolimod ville være forbundet med øget risiko for nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Fingolimod påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Der kan dog forekomme svimmelhed og døsighed ved indledning af behandling. Det anbefales derfor, at observere patienterne i 6 timer ved initiering af Gilenya (se pkt. 4.4, Bradykardi).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger (hyppighed ≥ 10 %) ved dosis på 0,5 mg, var hovedpine (24,5 %), forhøjede leverenzymmer (15,2 %), diarré (12,6 %), hoste (12,3 %), influenza (11,4 %), sinusitis (10,9 %) og rygsmerter (10,0 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Nedenfor vises bivirkninger rapporteret i kliniske studier via spontane rapporter eller litteratursager efter markedsføring. Hyppighed blev defineret ved brug af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig:	Influenza Sinusitis
Almindelig:	Herpesvirusinfektioner Bronchitis Tinea versicolor
Ikke almindelig:	Pneumoni
Ikke kendt:	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)** Kryptokokinfektioner**
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
Almindelig:	Basalcellekarcinom
Ikke almindelig:	Malignt melanom****
Sjælden:	Lymfomer*** Pladecellekarcinom****
Meget sjælden:	Kaposi sarkom****
Ikke kendt:	Merkelcellekarcinom***
Blod og lymfesystem	
Almindelig:	Lymfopeni Leukopeni
Ikke almindelig	Trombocytopeni
Ikke kendt:	Autoimmun hæmolytisk anæmi*** Perifert ødem***
Immunsystemet	
Ikke kendt:	Overfølsomhedsreaktioner, inkl. udslæt, urticaria og angioødem ved start af behandling*** Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS)**
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig:	Depression
Ikke almindelig:	Sænket stemningsleje
Nervesystemet	
Meget almindelig:	Hovedpine
Almindelig:	Svimmelhed Migræne
Ikke almindelig:	Krampeanfald
Sjælden:	Posteriort reversibelt endocefalopati-syndrom (PRES)*
Ikke kendt:	Alvorlig sygdomsforværring efter seponering af fingolimod***
Øjne	
Almindelig:	Tågesyn
Ikke almindelig:	Makulaødem
Hjerte	
Almindelig:	Bradykardi Atrioventrikulært blok
Meget sjælden:	T-takinversion***
Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig:	Hoste
Almindelig:	Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Diaré
Ikke almindelig:	Kvalme***
Lever og galdeveje	
Ikke kendt:	Akut leversvigt***

Hud og subkutane væv	
Almindelig:	Eksem Alopeci Pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig:	Rygsmerte
Almindelig:	Myalgi Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig:	Asteni
Undersøgelser	
Meget almindelig:	Forhøjede leverenzymmer (Forhøjet alanintransaminase, gamma-glutamyltransferase, aspartataminotransferase)
Almindelig:	Vægttab*** Forhøjede blodtriglycerider
Ikke almindelig:	Nedsat neutrofil
* Frekvenskategorien er baseret på en estimeret eksponering hos cirka 10 000 patienter behandlet med Gilenya i kliniske studier. ** Der er efter markedsføring indberettet PML, IRIS og kryptokokinfektioner, herunder tilfælde af kryptokokmeningitis (se pkt. 4.4). *** Bivirkninger fra spontane indberetninger og litteraturen **** Frekvenskategori og risikovurdering blev baseret på en estimeret behandling af mere end 24 000 patienter med fingolimod 0,5 mg fra de kliniske studier.	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

I kliniske studier vedrørende multipel sklerose var infektionshyppigheden (65,1 %) ved en dosis på 0,5 mg sammenlignelig med placebo. Infektioner i de nedre luftveje, primært bronkitis og i mindre grad herpesinfektioner og pneumoni var dog hyppigere hos patienter, som blev behandlet med fingolimod. Der er indberettet enkelte tilfælde af dissemineret herpesinfektion, inklusive tilfælde med dødelig udgang, selv ved 0,5 mg doseringen.

Der er efter markedsføringen rapporteret tilfælde af infektioner med opportunistiske patogener som virale (fx varicellazostervirus [VZV], John Cunningham virus [JCV] som medfører Progressiv Multifokal Leukoencefalopati, herpes simplex virus [HSV]), svampe (fx kryptokokker inklusive kryptokokmeningitis) eller bakterielle (fx atypisk mycobakterie), hvoraf nogle har været med dødelig udgang (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af human papilloma virus (HPV) infektion, herunder papillom, dysplasi, vorter og HPV-relateret kræft, under behandling med fingolimod (se pkt. 4.4). HPV-vaccination, under hensyntagen til retningslinjerne for vaccination, bør overvejes inden initiering af behandling på grund af fingolimods immunsuppressive egenskaber. Kræft-screening, herunder Pap-test, anbefales efter gældende standarder.

Makulaødem

I multipel sklerose-studier er makulaødem forekommet hos 0,5 % af de patienter, der blev behandlet med den anbefalede dosis på 0,5 mg, og hos 1,1 % af de patienter, der blev behandlet med den højere dosis på 1,25 mg. Størstedelen af tilfældene forekom inden for de første 3-4 måneder af behandlingen. Nogle patienter henvendte sig med tågesyn eller nedsat synsskarphe, men andre var asymptomatiske og blev diagnosticeret ved rutinemæssig oftalmologisk undersøgelse. Generelt aftog det makulære ødem eller det helbredtes spontant efter seponering af behandling. Risikoen for tilbagefald efter genprovokation er ikke vurderet.

Forekomsten af makulaødem stiger hos patienter med multipel sklerose, som har haft uveitis (17 % ved tidligere uveitis mod 0,5 % uden tidligere uveitis). Gilenya har ikke været undersøgt hos patienter med både multipel sklerose og diabetes mellitus, en sygdom som er forbundet med en øget risiko for maculært ødem (se pkt. 4.4). I studier vedrørende nyretransplantation, hvori patienter med diabetes mellitus indgik, medførte behandling med fingolimod 2,5 mg og 5 mg en fordobling af forekomsten af makulaødem.

Bradykardi

Når behandling initieres, sker der en forbigående nedsættelse af hjerterefrekvensen og måske også forsinkelse af den atrioventrikulære impulsoverledning. I kliniske multipel sklerosestudier er det maksimale fald i hjerterefrekvensen set inden for 6 timer efter initiering af behandlingen med et fald i middelhjerterefrekvensen på 12-13 slag i minuttet for fingolimod 0,5 mg. Hjerterefrekvens under 40 slag i minuttet hos voksne, og under 50 slag i minuttet hos pædiatriske patienter, er sjældent observeret hos patienter, som får fingolimod 0,5 mg. Den gennemsnitlige hjerterefrekvens vendte tilbage mod udgangsværdien i løbet af en måned ved vedvarende behandling. Bradykardi har generelt været asymptomatisk, men nogle patienter har oplevet milde til moderate symptomer, herunder hypotension, svimmelhed, træthed og/eller palpitationer, som gik over i løbet af de første 24 timer efter initiering af behandling (se også pkt. 4.4 og 5.1).

I kliniske multipel sklerosestudier er atrioventrikulært blok af 1. grad (forlænget PR-interval i ekg) registreret efter initiering af behandling hos voksne og pædiatriske patienter. I kliniske studier med voksne forekom det hos 4,7 % af de patienter, der fik fingolimod 0,5 mg, hos 2,8 % af de patienter, der fik intramuskulært interferon beta-1a, og hos 1,6 % af de patienter, der fik placebo. Atrioventrikulært blok af 2. grad registreredes hos færre end 0,2 % af de voksne patienter, der fik fingolimod 0,5 mg. Efter markedsføringen er der set enkeltstående tilfælde af forbigående, spontant ophørende komplet AV-blok i løbet af den seks timers monitoreringsperiode efter første Gilenyadosis. Patienterne kom sig spontant. Ledningsforstyrrelserne, som blev set både i kliniske forsøg og efter markedsføringen, var typisk forbigående, asymptomatiske og fortog sig i løbet af de første 24 timer efter initiering af behandling. Skønt de fleste patienter ikke krævede lægelig indgriben, fik én patient, som blev behandlet med fingolimod 0,5 mg, isoprenalin for asymptomatisk Mobitz I atrioventrikulært blok af 2. grad.

Efter markedsføringen er der set enkeltstående tilfælde med forsinket opståen, inklusive forbigående asystoli og uforklarlig død, inden for 24 timer efter den første dosis. Disse tilfælde er set ved samtidig medicinering med andre lægemidler og/eller forudeksisterende sygdom. Sammenhængen mellem Gilenya og disse hændelser er usikker.

Blodtryk

I kliniske multipel sklerosestudier har fingolimod 0,5 mg været forbundet med en gennemsnitlig stigning på omkring 3 mmHg i systolisk tryk og omkring 1 mmHg i diastolisk tryk, som manifesterede sig omkring 1 måned efter initiering af behandling. Denne stigning persisterede under fortsat behandling. Hypertension rapporteredes hos 6,5 % af de patienter, der fik fingolimod 0,5 mg, og hos 3,3 % af placebo-patienterne. Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af hypertension, som kan kræve antihypertensiv behandling eller seponering af Gilenya, inden for den første måned efter behandlingsstart og på den første behandlingsdag (se også pkt. 4.4. Virkning på blodtrykket).

Leverfunktion

Der er rapporteret forhøjede leverenzymmer hos voksne og pædiatriske multipel sklerosepatienter i behandling med Gilenya. I kliniske studier har 8,0 % og 1,8 % af de voksne patienter, der blev behandlet med fingolimod 0,5 mg, oplevet en asymptomatisk stigning i serum-ALAT til henholdsvis $\geq 3 \times \text{ULN}$ (*upper limit of normal*) og $\geq 5 \times \text{ULN}$. Forhøjelse af leveraminotransferaser forekom igen ved genoptagelse af behandlingen hos nogle patienter, hvilket underbygger en sammenhæng med lægemidlet. I kliniske studier forekom aminotransferasestigning på alle tidspunkter under behandlingen, men de fleste tilfælde forekom i løbet af de første 12 måneder. ALAT-niveauerne vendte tilbage til det normale i løbet af cirka 2 måneder efter afbrydelse af behandling. Hos et lille antal patienter (N=10, som fik 1,25 mg, N=2, som fik 0,5 mg), som oplevede ALAT-forhøjelser $\geq 5 \times \text{ULN}$, og som fortsatte med fingolimod-behandlingen, vendte ALAT-niveauerne tilbage til det normale inden for cirka 5 måneder (se også pkt. 4.4. Leverfunktion).

Nervesystemet

I kliniske studier blev der i sjældne tilfælde set påvirkning af nervesystemet hos patienter, der fik fingolimod i højere doser (1,25 eller 5,0 mg), herunder iskæmisk og hæmoragisk apopleksi, og atypiske neurologiske tilstande såsom akut dissemineret encefalomyelitis (ADEM)-lignende tilfælde.

Der er rapporteret tilfælde af krampeanfald, herunder status epilepticus, i forbindelse med brug af fingolimod i kliniske studier og efter markedsføring.

Vaskulære tilstande

Der forekom sjældne tilfælde af perifer arteriel okklusion hos patienter, som blev behandlet med fingolimod i højere doser (1,25 mg).

Luftveje

Mindre, dosisafhængige reduktioner af værdierne for forceret eksspiratorisk volumen i 1 sekund (FEV_1) og lungediffusionskapacitet for carbonmonoxid (DLCO) er observeret ved behandling med Gilenya startende ved måned 1 og derefter var stabile. Ved måned 24 var reduktionen i forhold til udgangsværdierne, målt i procent af forventet FEV_1 , 2,7 % for fingolimod 0,5 mg og 1,2 % for placebo, en forskel, der forsvandt, da behandling blev afbrudt. For DLCO's vedkommende var reduktionerne ved måned 24 3,3 % for fingolimod 0,5 mg og 2,7 % for placebo (se også pkt. 4.4, Virkning på respirationen).

Lymfomer

Der er set tilfælde af lymfomer af forskellig art i både kliniske studier og efter markedsføring, inklusive et dødeligt tilfælde af Epstein-Barr virus (EBV)-positiv B-cellelymfom. Forekomsten af non-Hodgkin-lymfomer (B-celle og T-celle) var højere i kliniske studier i forhold til, hvad der forventes i den generelle population. Nogle tilfælde af T-cellelymfom blev også rapporteret efter markedsføring, herunder tilfælde af kutan T-cellelymfom (mycosis fungoides) (se også pkt. 4.4, Maligniteter).

Hæmofagocytotisk syndrom

Der er indberettet meget sjældne tilfælde af hæmofagocytotisk syndrom (HPS) med dødelig udgang hos fingolimod-behandlede patienter i forbindelse med en infektion. HPS er en sjælden tilstand, der har været beskrevet i forbindelse med infektioner, immunsuppression og forskellige autoimmune sygdomme.

Pædiatrisk population

I det kontrollerede pædiatriske studie D2311 (se pkt. 5.1) var sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter (i alderen 10 til under 18 år), som dagligt fik fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg, stort set den samme som den, der blev set hos voksne patienter. Ikke desto mindre blev der observeret flere neurologiske og psykiske forstyrrelser i studiet. Eftersom der er meget begrænset viden til rådighed fra det kliniske studie, er forsigtighed påkrævet i denne undergruppe.

I det pædiatriske studie blev der indberettet tilfælde af krampeanfald hos 5,6 % af patienterne behandlet med fingolimod og 0,9 % af patienterne behandlet med inteferon beta-1a.

Det er kendt, at depression og angst forekommer med øget hyppighed hos patienter med multipel sklerose. Depression og angst er ligeledes indberettet hos pædiatriske patienter, som fik fingolimod.

Lette isolerede stigninger i bilirubin er blevet observeret hos pædiatriske patienter på fingolimod.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Enkelt doser på op til 80 gange den anbefalede dosis (0,5 mg) tåles godt af voksne, raske frivillige. Ved 40 mg rapporterede 5 ud af 6 forsøgspersoner en let sammensnøring eller ubehag i brystet, som var klinisk i overensstemmelse med let luftvejsreaktivitet.

Fingolimod kan inducere bradykardi ved behandlingsstart. Faldet i hjerterefrekvensen begynder normalt inden for en time efter første dosis og er mest udtalt inden for 6 timer. Gilenya's negative kronotrope virkning varer ved ud over 6 timer og aftager gradvist i løbet af de efterfølgende behandlingsdage (se pkt. 4.4 for detaljer). Der er rapporteret langsom atrioventrikulær impulsoverledning med forbigående, spontant ophørende komplet AV-blok i enkeltstående tilfælde (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hvis overdoseringen forekommer efter første eksponering for Gilenya, er det vigtigt at monitorere patienten med kontinuerligt (*real time*) ekg og måling af hjerterefrekvens og blodtryk hver time, i hvert fald de første 6 timer (se pkt. 4.4).

Hvis hjerterefrekvensen efter 6 timer er <45 slag pr. minut hos voksne, <55 slag pr. minut hos pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover eller <60 slag pr. minut hos pædiatriske patienter i alderen 10 til under 12 år, eller hvis ekg 6 timer efter den første dosis viser AV-blok af 2. grad eller derover eller hvis det viser QTc-interval ≥ 500 msek., skal monitorering forlænges mindst natten over og indtil tilstanden er ophørt. Tilstedeværelse af 3. grads AV-blok på et hvilket som helst tidspunkt skal også medføre forlænget monitorering herunder monitorering natten over.

Hverken dialyse eller plasmaudskiftning medfører, at fingolimod fjernes fra kroppen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AE01

Virkningsmekanisme

Fingolimod er en sphingosin-1-fosfat-receptor-modulator. Fingolimod metaboliseres af sphingosinkinase til den aktive metabolit fingolimodphosphat. Fingolimodphosphat binder sig ved lave nanomolære koncentrationer til sphingosin-1-fosfat (S1P)-receptor1 på lymfocytter og passerer let blod-hjernebarrieren for at binde sig til S1P-receptor1 på nerveceller i centralnervestemmet (CNS). Ved at virke som funktionel antagonist til lymfocytternes S1P-receptorer blokerer fingolimodphosphat lymfocytternes evne til at forlade lymfeknuderne og forårsager således en omfordeling snarere end et tab af lymfocytter. Dyrestudier har vist, at denne omfordeling reducerer patogene lymfocytter, inklusive pro-inflammatoriske Th17-celler, infiltration af CNS, hvor de ville blive impliceret i nerveinflammation og beskadigelse af nervevæv. Dyrestudier og *in vitro*-eksperimenter har vist, at fingolimod også kan virke ved at interagere med S1P-receptorer på nerveceller.

Farmakodynamisk virkning

I løbet af 4-6 timer efter første dosis fingolimod 0,5 mg falder lymfocytallet i det perifere blod til omkring 75 % af udgangsværdien. Ved fortsat daglig dosering vil lymfocytallet fortsat falde gennem en to-ugers periode og nå ned på et minimumsniveau på cirka 500 celler/mikroliter eller cirka 30 % af udgangssværdien. Atten procent af patienterne nåede et mindste lymfocytaltal på under 200 celler/mikroliter ved mindst én lejlighed. Lave lymfocytaltal vedvarer under kronisk daglig dosering. De fleste T- og B-lymfocytter passerer normalt gennem lymfeorganerne, og det er hovedsagelig disse celler, der påvirkes af fingolimod. Omkring 15-20 % af T-lymfocytterne har en effektor-hukommelsesfænotype; celler, der er vigtige for den perifere immunovervågning. Da denne lymfocyt delmængde normalt ikke når frem til lymfeorganerne, bliver den ikke påvirket af fingolimod. Stigninger i det perifere lymfocytaltal ses i løbet af nogle dage efter afbrydelse af behandling med fingolimod, og værdierne når typisk det normale niveau i løbet af 1-2 måneder. Kronisk behandling med fingolimod medfører et let fald i neutrofiltallet til cirka 80 % af udgangsværdien. Monocyterne påvirkes ikke af fingolimod.

Fingolimod forårsager et forbigående fald i hjertefrekvensen og en forsinkelse i den atrioventrikulære impulsoverledning ved initiering af behandlingen (se pkt. 4.4 og 4.8). Det maksimale fald i hjertefrekvensen ses inden for 6 timer efter dosering, og 70 % af den negative kronotrope virkning opnås den første dag. Ved fortsat behandling vender hjertefrekvensen tilbage til udgangsværdien i løbet af én måned. Det af fingolimod inducerede fald i hjertefrekvens kan reverteres af parenterale doser af atropin eller isoprenalin. Inhaleret salmeterol er også vist at have moderat positiv kronotrop virkning. Ved initiering af behandling med fingolimod øges antallet af præmature atriekontraktioner, men der ses ingen øget forekomst af atriefibrillation/flimren, ventrikulær arytmier eller ektoopi. Behandling med fingolimod er ikke forbundet med et fald i hjerteminutvolumen. Hjertets autonom respons, herunder daglige frekvensvariationer og respons på motion, påvirkes ikke af behandling med fingolimod.

S1P4 kunne delvist bidrage til virkningen, men var ikke den vigtigste receptor, som var ansvarlig for lymfoid depletion. Virkningsmekanismen for bradykardi og vasokonstriktion blev også undersøgt *in vitro* hos marsvin og isoleret aorta og koronararterie hos kaniner. Det blev konkluderet, at bradykardi kunne medieres primært ved aktivering af *inward-rectifier* kaliumkanaler eller G-protein-aktiverede *inward-rectifier* K⁺ kanaler (IKACH/GIRK), og at vasokonstriktion ser ud til blive medieret af en Rho kinase- og kalciumafhængig mekanisme.

Behandling med enkelte eller multiple doser på 0,5 og 1,25 mg i to uger er ikke forbundet med en registrerbar forøgelse af luftvejsmodstanden som målt ved FEV₁ og forceret ekspiratorisk flowrate (FEF_{25-75%}). Enkeldoser af fingolimod på ≥5 mg (10 gange anbefalet dosis) er forbundet med en dosisafhængig forøgelse af luftvejsmodstanden. Behandling med multiple doser fingolimod på 0,5, 1,25 eller 5 mg er ikke forbundet med nedsat iltning eller nedsat iltmætning i forbindelse med motion eller øget respons i luftvejene over for metakolin. Forsøgspersoner, der er behandlet med fingolimod, har normal bronkodilatatorrespons over for inhalerede beta-agonister.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af fingolimod er påvist i to studier, hvor der blev foretaget en evaluering af fingolimod i doser på 0,5 mg og 1,25 mg én gang dagligt hos voksne patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose (RRMS). Begge undersøgelser omfattede voksne patienter, som havde oplevet ≥ 2 tilbagefald i de foregående 2 år eller >1 tilbagefald i det foregående år. Expanded Disability Status Score (EDSS) var mellem 0 og 5,5. Et tredje studie på samme voksne patientpopulation blev afsluttet, efter Gilenya var godkendt.

Studie D2301 (FREEDOMS) var et 2-årigt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie hos 1 272 patienter (n=425 på 0,5 mg, 429 på 1,25 mg og 418 på placebo). Medianværdien for karakteristika ved udgangspunktet var: alder 37 år, sygdommens gennemsnitlige varighed 6,7 år og EDS score 2,0. Studiets resultat er vist i Tabel 1. Der var ingen signifikant forskel mellem 0,5 mg og 1,25 mg på nogen af endepunkterne.

Tabel 1 Studie D2301 (FREEDOMS): hovedresultater

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliniske endepunkter		
Annualiseret relapsrate (primært endepunkt)	0,18**	0,40
Procentdel af patienter, som forblev relapsfrie ved måned 24	70 %**	46 %
Andel med invaliditetsprogression bekræftet efter 3 måneder†	17 %	24 %
Hazard ratio (95 % CI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
MRI endepunkter		
Median (middel) antal nye eller forstørrede T2-læsioner i løbet af 24 måneder	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Median (middel) antal Gd-opladende læsioner ved måned 24	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Median (middel) % ændring i hjernevolumen i løbet af 24 måneder	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Invaliditetsprogression defineret som 1 points stigning i EDSS bekræftet 3 måneder senere		
** p<0,001, *p<0,05 sammenlignet med placebo		
Alle analyser af kliniske endepunkter var <i>intent-to-treat</i> . Til MRI analyser anvendtes det datasæt, der kunne evalueres..		

Patienter, der fuldførte det 24-måneders overordnede studie, FREEDOMS, kunne fortsætte i et dosis-blindet forlængelsesstudie (D2301E1) og få fingolimod. I alt 920 patienter indgik (n=331 fortsatte på 0,5 mg, 289 fortsatte på 1,25 mg, 155 skiftede fra placebo til 0,5 mg, og 145 skiftede fra placebo til 1,25 mg). Efter 12 måneder (måned 36) deltog 856 patienter (93 %) fortsat. Imellem måned 24 og 36 var den annualiserede relapsrate (ARR) for patienter på fingolimod 0,5 mg i det overordnede studie, der fortsat fik 0,5 mg, 0,17 (0,21 i det overordnede studie). ARR for patienter, der skiftede fra placebo til fingolimod 0,5 mg, var 0,22 (0,42 i det overordnede studie).

Sammenlignelige resultater blev set i et 2-årigt, randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret fase-III replika-studie med fingolimod hos 1 083 patienter (n=358 på 0,5 mg, 370 på 1,25 mg, 355 på placebo) med RRMS (D2309; FREEDOMS 2). Median-værdier for baseline-karakteristika var: alder 41 år, sygdomsvarighed 8,9 år, EDSS-score 2,5.

Tabel 2 Studie D2309 (FREEDOMS 2): overordnede resultater

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliniske endepunkter		
Annualiseret relapsrate (primært endepunkt)	0,21**	0,40
Procentdel af patienter, som forblev relapsfrie ved måned 24	71,5 %**	52,7 %
Andel med invaliditetsprogression bekræftet efter 3 måneder †	25 %	29 %
Hazard ratio (95 % CI)	0,83 (0,61, 1,12)	
MRI endepunkter		
Median (middel) antal nye eller forstørrede T2-læsioner i løbet af 24 måneder	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Median (middel) antal Gd-opladende læsioner ved måned 24	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Median (middel) % ændring i hjernevolumen i løbet af 24 måneder	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Invaliditetsprogression er defineret som 1 points øgning i EDSS bekræftet 3 måneder senere ** p<0,001 sammenlignet med placebo Alle analyser af kliniske endepunkter var <i>intent-to-treat</i> . Til MRI-analyser anvendtes det datasæt, der kunne evalueres.		

Studie D2302 (TRANSFORMS) var et 1-årigt, randomiseret, dobbeltblindet, double-dummy, aktivkontrolleret (interferon-beta-1a) fase III-studie hos 1 280 patienter (n=429 på 0,5 mg, 420 på 1,25 mg, 431 på interferon beta-1a 30 µg ved intramuskulær injektion 1 gang ugentlig). Medianværdier for karakteristika ved udgangspunktet var: alder 36 år, sygdomsvarighed 5,9 år, og EDSS 2,0. Studiets resultater er vist i Tabel 3. Der var ingen signifikante forskelle mellem doseringerne på 0,5 mg og 1,25 mg, hvad angår studieendepunkterne.

Tabel 3 Studie D2302 (TRANSFORMS): hovedresultater

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta- 1a, 30 µg
Kliniske endepunkter		
Annualiseret relapsrate (primært endepunkt)	0,16**	0,33
Procentdel patienter, som forblev relapsfrie ved måned 12	83 %**	71 %
Andel med invaliditetsprogression bekræftet efter 3 måneder †	6 %	8 %
Hazard ratio (95 % CI)	0,71 (0,42, 1,21)	
MRI endepunkter		
Median (middel) antal nye eller forstørrede T2-læsioner i løbet af 12 måneder	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Median (middel) antal Gd-opladende læsioner ved 12 måneder	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Median (middel) % ændring i hjernevolumen i løbet af 12 måneder	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Invaliditetsprogression er defineret som 1 points øgning i EDSS bekræftet 3 måneder senere. * p<0,01, ** p<0,001, sammenlignet med beta-1a interferon Alle analyser af kliniske endepunkter var <i>intent-to-treat</i> . Til MRI analyser anvendtes det datasæt, der kunne evalueres..		

Patienter, der fuldførte det 12-måneders overordnede TRANSFORMS-studie, kunne fortsætte i et dosis-blindet forlængelsesstudie (D2302E1) og få fingolimod. I alt 1 030 patienter indgik, 3 af disse patienter fik dog ikke behandling (n=356 fortsatte på 0,5 mg, 330 fortsatte på 1,25 mg, 167 skiftede fra interferon beta-1a til 0,5 mg, og 174 skiftede fra interferon beta-1a til 1,25 mg). Efter 12 måneder (måned 24) deltog 882 patienter (86 %) fortsat. Imellem måned 12 og 24 var ARR for patienter på fingolimod 0,5 mg i det overordnede studie, som forblev på 0,5 mg, 0,20 (0,19 i det overordnede studie). ARR for patienter, der skiftede fra interferon beta-1a til fingolimod 0,5 mg, var 0,33 (0,48 i det overordnede studie).

Kombinerede resultater fra studie D2301 og D2302 viste en konsekvent og statistisk signifikant reduktion af den annualiserede anfaldsrate sammenlignet med komparator i delgrupper defineret ved køn, alder, tidligere behandling for multipel sklerose, sygdomsaktivitet eller invaliditetsniveau ved udgangspunktet.

Yderligere analyser af de kliniske forsøgsdata viser konsekvent behandlingseffekt hos yderst aktive undergrupper af recidiverende-remitterende multipel sklerose.

Pædiatrisk population

Virkningen og sikkerheden af fingolimod i doser på 0,25 mg eller 0,5 mg én gang dagligt (dosis udvalgt ud fra kropsvægt og måling af eksponering) er blevet undersøgt hos pædiatriske patienter i alderen 10 til <18 år med recidiverende-remitterende multipel sklerose.

Studie D2311 (PARADIGMS) var et dobbeltblindet, dobbelt-dummy, aktivkontrolleret studie med fleksibel varighed op til 24 måneder og med 215 patienter i alderen 10 til <18 år (n=107 på fingolimod, 108 på interferon beta-1a 30 µg ved intramuskulær injektion en gang ugentligt).

Medianværdier for *baseline* karakteristika var: alder 16 år, median sygdomsvarighed 1,5 år og EDSS-score 1,5. Størstedelen af patienterne var på Tanners stadium 2 eller mere (94,4 %) og vejede >40 kg (95,3 %). Samlet set gennemførte 180 (84 %) af patienterne hovedfasen af studiet på studielægemidlet (n=99 [92,5 %] på fingolimod, 81 [75 %] på interferon beta-1a). Studiets resultater er vist i Tabel 4.

Tabel 4 Studie D2311 (PARADIGMS): hovedresultater

	Fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 µg
Kliniske endepunkter	N=107	N=107 [#]
Årlig relapsrate (primært endepunkt)	0,122**	0,675
Procentdel af patienter, som forblev relapsfrie ved 24 måneder	85,7**	38,8
MRI endepunkter		
Årlig rate af antal nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner	n=106	n=102
Justeret gennemsnit	4,393**	9,269
Antal Gd-opladende T1-læsioner pr. scanning indtil måned 24	n=106	n=101
Justeret gennemsnit	0,436**	1,282
Årlig rate af hjerneatrofi fra udgangspunktet indtil måned 24	n=96	n=89
Mindste kvadraters gennemsnit	-0,48*	-0,80
<p># En patient, som blev randomiseret til at få interferon beta-1a ved intramuskulær injektion, kunne ikke synke double-dummy medicinen og ophørte i studiet. Patienten blev ekskluderet fra det komplette analyse- og sikkerhedssæt.</p> <p>* p<0,05, ** p<0,001, sammenlignet med interferon beta-1a.</p> <p>Alle analyser af kliniske endepunkter blev foretaget på hele analysesættet.</p>		

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetiske data er indhentet fra voksne, raske frivillige, nyretransplanterede voksne patienter og voksne patienter med multipel sklerose.

Den farmakologisk aktive metabolit som er ansvarlig for virkningen er fingolimodphosphat.

Absorption

Absorptionen af fingolimod er langsom (t_{\max} på 12-16 timer) og omfattende ($\geq 85\%$). Den tilsyneladende absolutte orale biotilgængelighed er 93 % (95 % konfidensinterval: 79-111 %). *Steady state*-blodkoncentrationerne nås i løbet af 1-2 måneder efter indtagelse én gang dagligt, og *steady state*-niveauerne er cirka det 10-dobbelte af initial dosis.

Fødeindtagelse ændrer ikke C_{\max} eller eksponeringen (AUC) for fingolimod. Fingolimodphosphat C_{\max} var lettere nedsat med 34 % men AUC var uændret. Gilenya kan derfor tages uafhængigt af måltiderne (se pkt. 4.2).

Fordeling

Fingolimod fordeles i høj grad i de røde blodceller med en fraktion i blodcellerne på 86 %. Fingolimodphosphat har en lavere optagelsesgrad i blodcellerne på <17 %. Fingolimod og fingolimodphosphat er stærkt proteinbundne (>99 %).

Fingolimod fordeles i stort omfang i kroppens væv og har en fordelingsvolumen på omkring 1 200±260 liter. Et studie hos fire raske forsøgspersoner, som fik en enkelt intravenøs dosis af en radioaktivt mærket fingolimodanalog, viste, at fingolimod penetrerer ind i hjernen. I et studie hos 13 mandlige patienter med multipel sklerose, som fik fingolimod 0,5 mg/dag, var den gennemsnitlige mængde af fingolimod (og fingolimodphosphat) i sædejakulat ved *steady state* omtrent 10 000 gange lavere end den oralt administrerede dosis (0,5 mg).

Biotransformation

Fingolimod omdannes hos mennesker ved en reversibel, stereoselektiv fosforylering til den farmakologisk aktive (S)-enantiomer fingolimodphosphat. Fingolimod elimineres ved oxidativ biotransformation, hovedsageligt katalyseret af CYP4F2 og muligvis andre isoenzymer, og efterfølgende fedtsyrelignende nedbrydning til inaktive metabolitter. Dannelse af farmakologisk inaktive, ikke-polære ceramidanaloger til fingolimod blev også observeret. Det enzym, der hovedsageligt er involveret i metaboliseringen af fingolimod, er delvis identificeret og kan være enten CYP4F2 eller CYP3A4.

Efter en enkelt oral administration af [^{14}C] fingolimod er de vigtigste fingolimod-relaterede komponenter i blodet, bedømt ud fra deres bidrag til AUC op til 34 dage efter dosering for samlet antal radioaktivt mærkede komponenter, fingolimod selv (23 %) fingolimodphosphat (10 %) samt inaktive metabolitter (M3 karboxylsyremetabolit (8 %), M29 ceramidmetabolit (9 %) og M30 ceramidmetabolit (7 %)).

Elimination

Fingolimods blod-clearance er $6,3 \pm 2,3$ l/h, og den gennemsnitlige tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) er 6-9 dage. Fingolimod- og fingolimodphosphat-niveauet i blodet falder parallelt i den terminale fase, således at begge har omtrent samme halveringstid.

Efter oral administration udskiltes ca. 81 % af dosis langsomt i urinen som inaktive metabolitter. Fingolimod og fingolimodphosphat udskilles ikke intakt i urinen, men er de største bestanddele i faeces med mængder, som repræsenterer mindre end 2,5 % af dosis hver. Efter 34 dage er 89 % af den indgivne dosis udskilt.

Linearitet

Fingolimod- og fingolimodphosphat-koncentrationen stiger tilsyneladende proportionalt med dosis efter multiple doser på 0,5 mg eller 1,25 mg en gang dagligt.

Karakteristika hos specifikke patientgrupper

Køn, etnicitet og nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken for fingolimod eller fingolimodphosphat er den samme hos mænd og kvinder, hos patienter af forskellig etnisk oprindelse, og hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der blev ikke observeret ændring i fingolimod C_{\max} hos patienter med mild, moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A, B eller C), men fingolimod AUC var forøget med hhv 12 %, 44 % og 103 %. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) mindskedes C_{\max} med 22 % mens AUC ikke ændredes væsentligt. Farmakokinetikken af fingolimod blev ikke vurderet hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Eliminationshalveringstiden for fingolimod er uforandret hos patienter med let nedsat leverfunktion men forlænges med ca 50 % hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion.

Fingolimod bør ikke bruges hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3). Fingolimod bør initieres med forsigtighed hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Ældre

Kliniske erfaring og viden om farmakokinetik hos patienter, som er over 65 år gamle, er begrænset. Gilenya skal anvendes med forsigtighed til patienter på 65 år og derover (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Hos pædiatriske patienter (10 år og derover) stiger fingolimodphosphat-koncentrationen tilsyneladende proportionalt med dosis mellem 0,25 mg og 0,5 mg.

Fingolimodphosphat-koncentrationen ved *steady state* er ca. 25 % lavere hos pædiatriske patienter (10 år og derover) efter daglig administration af 0,25 mg eller 0,5 mg fingolimod sammenlignet med koncentrationen hos voksne patienter behandlet med fingolimod 0,5 mg én gang dagligt.

Der er ingen tilgængelige data for pædiatriske patienter under 10 år.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Den prækliniske sikkerhedsprofil for fingolimod er vurderet hos mus, rotter, hunde og aber. De større målorganer var lymfesystemet (lymfopeni og lymfatrofi), lunger (vægtforøgelse, hypertrofi af den glatte muskulatur ved overgangen mellem bronkier og alveoler) og hjerte (negativ kronotrop effekt, blodtryksstigning, perivaskulære forandringer og myokardiel degeneration) hos flere arter; blodkar (vaskulopati) kun hos rotter i et 2-års studie i doser på 0,15 mg/kg og højere, hvilket repræsenterer en margin på ca. 4 gange baseret på human systemisk eksponering (AUC) ved en daglig dosis på 0,5 mg.

Der observeredes ingen evidens for karcinogenicitet i et 2-årigt bioassay med rotter ved orale doser af fingolimod op til den maksimalt tålte dosis på 2,5 mg/kg, hvilket svarer til en omtrentlig margin på det 50-dobbelte baseret på human systemisk eksponering (AUC) ved en dosis på 0,5 mg. I et 2-årigt studie med mus sås dog øget forekomst af malignt lymfom ved doser på 0,25 mg/kg og derover, hvilket svarer til en omtrentlig margin på det 6-dobbelte baseret på human systemisk eksponering (AUC) ved en daglig dosis på 0,5 mg.

Fingolimod var hverken mutagent eller klastogent i dyrestudierne.

Fingolimod havde ingen effekt på spermatozot tælling/motilitet eller på fertilitet hos han- og hunrotter op til den højeste afprøvede dosis (10 mg/kg), hvilket svarer til 150 gange så stor en margin ved systemisk eksponering (AUC) hos mennesker med en daglig dosis på 0,5 mg.

Fingolimod var teratogent hos rotter ved doser på 0,1 mg/kg eller derover. Eksponering i rotter ved denne dosis var sammenlignelig med eksponeringen hos patienter ved terapeutisk dosis (0,5 mg). Blandt de mest almindelige føtale misdannelser af indvolde var persisterende truncus arteriosus og ventrikulær septumdefekt. Det teratogene potentiale hos kaniner kunne ikke vurderes fuldstændigt, dog blev der observeret øget embryo-føtal dødelighed ved doser på 1,5 mg/kg og højere, og nedsættelse af levedygtighed hos fostre såvel som hæmmet fostervækst ved 5 mg/kg. Eksponering i kaniner ved disse doser var sammenlignelig med eksponeringen hos patienter.

Hos rotter faldt overlevelsen for unger af F1-generationen i den tidlige post partum-periode ved doser, som ikke forårsagede maternel toksicitet. Kropsvægt, udvikling, adfærd og fertilitet påvirkedes dog ikke af behandlingen med fingolimod hos F1.

Fingolimod blev udskilt i mælken hos behandlede dyr under laktation, i koncentrationer, der er 2-3 gange højere end dem, der er fundet i maternel plasma. Fingolimod og dets metabolitter krydsede placentalbarrieren hos drægtige kaniner.

Juvenile dyrestudier

Resultater fra to toxicitetsstudier med juvenile rotter viste en svag virkning på neuroadfærdsrespons, forsinket kønsmodenhed og nedsat immunrespons på gentagne stimuleringer med *keyhole limpet haemocyanin* (KLH), som ikke blev betragtet som uønskede. Generelt var virkningerne i relation til behandling med fingolimod hos juvenile dyr sammenlignelige med de virkninger, som man så hos voksne rotter ved lignende dosisniveauer med undtagelse af ændringer i knoglemineraldensitet og svækket neuroadfærd (svækket akustiskforskrækkelsesrespons), som blev observeret ved en dosis på 1,5 mg/kg og højere hos juvenile dyr, og manglende hypertrofi i den glatte muskulatur i lungerne hos juvenile rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Gilenya 0,25 mg hårde kapsler

Kapselindhold

Mannitol

Hydroxypropylcellulose

Hydroxypropylbetadex

Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Gul jernoxid (E 172)

Tryk

Shellak (E 904)

Sort jernoxid (E 172)

Propylenglycol (E 1520)

Koncentreret ammoniakopløsning (E 527)

Gilenya 0,5 mg hårde kapsler

Kapselindhold

Mannitol

Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Gul jernoxid (E 172)

Tryk

Shellak (E 904)

Ethanol, vandfri

Isopropylalkohol

Butylalkohol

Propylenglycol (E 1520)

Renset vand

Koncentreret ammoniakopløsning (E 527)

Kaliumhydroxid

Sort jernoxid (E 172)

Gul jernoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Dimeticon

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Gilenya 0,25 mg hårde kapsler

2 år

Gilenya 0,5 mg hårde kapsler

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gilenya 0,25 mg hårde kapsler

Blisterpakninger af PVC/PVDC/aluminium indeholdende 7 eller 28 hårde kapsler.

Perforerede PVC/PVDC/aluminium blisterpakninger med enhedsdoser, 7 x 1 hårde kapsler.

Gilenya 0,5 mg hårde kapsler

Blisterpakninger af PVC/PVDC/aluminium indeholdende 7, 28 eller 98 hårde kapsler.

Blisterpakninger af PVC/PVDC/aluminium indeholdende 7 eller 28 hårde kapsler i etuier eller multipakninger indeholdende 84 (3 pakninger med hver 28) hårde kapsler i etuier.

Perforerede PVC/PVDC/aluminium blisterpakninger med enhedsdoser, 7 x 1 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Gilenya 0,25 mg hårde kapsler

EU/1/11/677/007-009

Gilenya 0,5 mg hårde kapsler

EU/1/11/677/001-006

EU/1/11/677/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. marts 2011

Dato for seneste fornyelse: 16. november 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Gilenya 0,25 mg hårde kapsler

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Slovenien

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Gilenya 0,5 mg hårde kapsler

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanien

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Slovenien

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden lancering af Gilenya i hvert enkelt medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) være enig i indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetode og ethvert andet aspekt af programmet med den nationale lægemiddelmyndighed.

Markedsføringsindehaveren skal i hvert medlemsland, hvor Gilenya er markedsført, sikre, at alle læger, som forventes at ordinere Gilenya, får en opdateret lægeinformationspakke, som indeholder følgende elementer:

1. Produktresumé (SmPC).
2. Lægers tjekliste for voksne og pædiatriske patienter til orientering inden ordination af Gilenya;
3. Vejledning til patient/forældre/omsorgsperson, til udlevering til alle patienter, deres forældre (eller værge) og omsorgspersoner;
4. Patientkort rettet specifikt mod graviditet til udlevering til alle patienter, deres forældre (eller værge) og omsorgspersoner, hvis relevant.

Lægernes tjekliste

Lægernes tjekliste skal indeholde følgende vigtige oplysninger:

Sikkerhedsemner	Vigtige informationer
Bradykardi (herunder overledningsforstyrrelser og bradykardi kompliceret af hypotension) forekommende efter første dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Start ikke GILENYA hos patienter med en hjertesygdom, eller som tager lægemidler, hvor GILENYA er kontraindiceret. • Inden opstart med GILENYA hos patienter med underliggende sygdomme eller som samtidig tager lægemidler, der medfører en øget risiko for alvorlige rytmeforstyrrelser eller bradykardi, skal det sikres, at de forventede fordele opvejer de potentielle risici, og søg råd fra en kardiolog vedrørende passende monitorering (forlæng monitorering mindst natten over ved behandlingsstart) og/eller dosisjustering af et samtidigt administreret lægemiddel. • Overvåg alle patienter for tegn og symptomer på bradykardi i en periode på mindst 6 timer efter den første dosis af GILENYA, inklusiv udførelse af et elektrokardiogram (EKG) og blodtryksmåling før og 6 timer efter første dosis. • Hvis der opstår tegn og symptomer på bradykardi efter dosis, forlænges første dosismonitorering i henhold til retningslinjerne indtil ophør (dvs. behov for farmakologisk intervention, aldersspecifikke pulsgrænser, nye EKG fund), hvor der vil være monitorering natten over. • Følg første-dosis monitorering efter afbrydelse af behandlingen eller øgning af daglig dosis.
Stigning i levertransaminase	<ul style="list-style-type: none"> • Giv ikke GILENYA til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) • Transaminase- og bilirubinniveauer bør monitoreres før påbegyndelse af GILENYA, bør monitoreres hver 3. måned i første behandlingsår og derefter op til 2 måneder efter seponering af GILENYA. • For asymptomatisk forhøjet leverfunktionstest (LFT'er), udfør LFT'er oftere hvis stigning i transaminase er større end 3 gange til mindre end 5 gange den øvre normalgrænse (ULN) uden stigning i serumbilirubin. Seponér GILENYA for transaminase stigning mindst 5 gange den ULN eller mindst 3 gange den ULN forbundet med enhver stigning i serumbilirubin. Genoptag GILENYA kun efter nøje overvejelse af det potentielle risiko/benefit-vurdering. • For patienter med kliniske symptomer på leverdysfunktion, evaluér straks og seponér GILENYA hvis leverskade er bekræftet. Hvis serumniveauet vender tilbage til det normale (herunder hvis en alternativ årsag til leverdysfunktionen opdages), kan GILENYA genoptages efter omhyggelig risk/benefit-vurdering af patienten.

Makulaødem	<ul style="list-style-type: none"> • Få oftalmologisk vurdering før start af behandling med GILENYA hos patienter med diabetes mellitus eller med uveitis i anamnese. • Få oftalmologisk vurdering hos alle patienter 3-4 måneder efter opstart med GILENYA. • Det anbefales at seponere GILENYA hos patienter der udvikler alderspletter på nethinden. Genoptag GILENYA kun efter omhyggelig risk/benefit-vurdering.
Opportunistiske infektioner, inklusive varicella zoster-virus (VZV), herpes virusinfektion andet end VZV, svampeinfektioner	<ul style="list-style-type: none"> • Opstart ikke behandling med GILENYA hos patienter med immundefektsyndrom, øget risiko for opportunistiske infektioner inklusive immunkompromitterede patienter eller svær aktive eller aktive kroniske infektioner (dvs. hepatitis eller tuberkulose). • GILENYA kan initieres hos patienter der har haft svær aktiv infektion som er gået over. • Antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsupprimerende behandlinger bør ikke gives samtidig på grund af risikoen for forstærket påvirkning af immunsystemet. Overvej nøje enhver beslutning om anvendelse af længerevarende behandling med kortikosteroider. • Monitorer lymfocytallet i det perifere blod inden og under behandling med GILENYA. Afbryd behandlingen ved lymfocytaltal $<0.2 \times 10^9/l$ indtil bedring. • Informere patienter om at indberette tegn og symptomer på infektioner under og i op til 2 måneder efter behandling med GILENYA. • Ved potentielle alvorlige infektioner, skal patienten straks evalueres og overveje en henvisning til infektionssygdomme. Overvej ophør af GILENYA og benefit-risk ved enhver efterfølgende genoptagelse. • Vær opmærksom på, at der er opstået alvorlige, livstruende og nogle gange fatale tilfælde af opportunistiske infektioner i centralnervesystemet (CNS) under behandling med GILENYA herunder herpes virusinfektion (encefalitis, meningitis og meningo-encefaliti; observeret til enhver tid) og kryptokokmeningitis, (observeret efter ca. 2-3 år). • GILENYA bør seponeres hos patienter med CNS-herpesinfektioner. GILENYA bør seponeres hos patienter med kryptokokmeningitis med nøje overvejelse med en specialist før genoptagelse. • Informer patienter om, at under behandling med GILENYA bør de ikke få levende svækkede vacciner og andre vacciner kan være mindre effektive. • Før opstart med GILENYA skal du kontrollere varicella status og anbefale et fuldt vaccinationsprogram for VZV hos antistofnegative patienter. Udsæt påbegyndelse af behandling i 1 måned for at opnå fuld effekt af vaccinationen. • Anbefal vaccination mod humant papillomavirus (HPV) før behandlingen påbegyndes.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	<ul style="list-style-type: none"> • Patienter med formodet eller bekræftet PML bør ikke behandles med GILENYA. • Vær opmærksom på, at PML er hovedsageligt blevet observeret efter 2 eller flere års behandling med fingolimod. • Sørg for, at patienterne har en magnetisk resonansscanning (MRI) ved baseline normalt inden for 3 måneder før GILENYA påbegyndes. Årlige MRI'er kan overvejes, især hos patienter med flere risikofaktorer der generelt er forbundet med PML. Ved formodning om PML skal MRI-scanning udføres straks og GILENYA skal seponeres, indtil PML er blevet udelukket. Hvis PML bekræftes, skal behandlingen med GILENYA seponeres permanent. • Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med S1P receptor-modulatorer, herunder fingolimod, som udviklede PML og efterfølgende seponerede behandlingen. Tid til fremkomst af IRIS hos patienter med PML var normalt fra uger til måneder efter seponering af S1P receptor-modulator. Der bør monitoreres for udvikling af IRIS og passende behandling af den associerede inflammation.
Reproduktionstoksicitet	<ul style="list-style-type: none"> • GILENYA er teratogenisk og kontraindiceret hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender effektiv kontraception. • Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling og i 2 måneder efter ophørt behandling. • Før behandling påbegyndes og regelmæssigt efterfølgende, skal kvinder i den fødedygtige alder rådgives herunder unge kvinder, deres forældre eller juridiske repræsentanter om de risici for et foster og om at bruge effektiv kontraception under behandling og i 2 måneder efter seponering. • Bekræft en negativ graviditetstest før påbegyndelse af behandlingen og gentag ved passende intervaller. • Seponér GILENYA hvis en kvinde bliver gravid og overvej mulig tilbagevenden af sygdomsaktivitet. • Bed patienten om at stoppe behandling med GILENYA 2 måneder før forsøg på at blive gravid.
Hudkræft (basalcellekarcinom, Kaposi sarkom, malignt melanom, merkel cellekarcinom, pladecellekarcinom)	<ul style="list-style-type: none"> • Udfør hudundersøgelser før påbegyndelse af behandling hver 6 til 12 måneder. • Patienter skal henvises til en hudlæge, hvis mistænkelige hudlæsioner opdages. • Forsigtighed mod udsættelse for sollys uden beskyttelse. • Anbefal patienten om, at undgå samtidig behandling med UV-B-stråling eller PUVA-fotokemoterapi.
Vejledning til anvendelse hos børn herunder vækst og udvikling	<ul style="list-style-type: none"> • Alle advarsler og forsigtighedsregler og overvågning hos voksne gælder også for børn. • Vurdering af Tanners stadium og måle højde og vægt som en del af standardbehandlingen. • Sørg for, at vaccinationsprogram er opdateret inden behandling med GILENYA påbegyndes. • Overvåg patienter for tegn og symptomer på depression og angst.

Vejledning til patienter/forældre/omsorgsperson

Vejledningen til patienter/forældre/omsorgspersoner skal indeholde følgende informationer:

Sikkerhedsemner	Vigtige informationer
Bradykardi (herunder overledningsforstyrrelser og bradykardi kompliceret af hypotension) forekommende efter første dosis	<ul style="list-style-type: none">• Fortæl det til din læge hvis du har underliggende hjertesygdomme eller hvis du tager medicin, der kan forårsage, at din hjerterefrekvens sænkes.• Din læge vil udføre en EKG og måle blodtryk før den første dosis af GILENYA.• Lægen vil kontrollere din hjerterefrekvens efter første dosis. Forlænget og monitorering natten over kan være nødvendig. Opfølgende monitorering kan være nødvendig ved genoptagelse af behandlingen.• Informer straks din læge om symptomer, som indikerer lav hjerterefrekvens (som fx svimmelhed, følelse af at snurre rundt (vertigo), kvalme eller hjertebanken) efter den første GILENYA -dosis.• Ring til din læge i tilfælde af glemt dosis, da den første dosisovervågning muligvis skal gentages.
Stigning i levertransaminase	<ul style="list-style-type: none">• Fortæl din læge hvis du har problemer med leveren.• Din læge vil udføre leverfunktionsundersøgelse inden påbegyndelse af behandlingen ved specifikke intervaller under behandlingen og i op til 2 måneder efter seponering.• Fortæl din læge hvis du bemærker nogen tegn på leverskade (som at din hud eller det hvide i øjnene bliver gult, urinen bliver unormalt mørk, smerter i højre side af maveområdet, kvalme eller opkast).
Makulaødem	<ul style="list-style-type: none">• Lægen kan udføre en øjeundersøgelse før opstart med GILENYA og efter behov under behandlingen. En opfølgende øjenvurdering kan udføres 3-4 måneder efter opstart med GILENYA.• Informer straks din læge om eventuelle symptomer på synsforandringer under behandlingen og i op til 2 måneder efter afslutning af behandlingen med GILENYA.
Opportunistiske infektioner, inklusive varicella zoster-virus (VZV), herpes virusinfektion andet end VZV, svampeinfektioner	<ul style="list-style-type: none">• Din læge vil kontrollere lymfocytallet i blodet inden og under behandling med GILENYA. Behandlingen med GILENYA kan seponeres hvis lymfocytallet i blodet er lavt.• Informer straks din læge om tegn og symptomer på infektion under og op til 2 måneder efter behandling med GILENYA (som feber, influenzalignende symptomer, hovedpine ledsaget af stiv nakke, lysfølsomhed, kvalme, hovedsild og/eller forvirring eller anfald [kan være symptom på meningitis og/eller encefalitis]).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	<ul style="list-style-type: none"> • PML er en alvorlig tilstand, der kan føre til alvorligt handicap eller død. • Din læge vil udføre en magnetisk resonansscanning (MRI), før du starter behandlingen og underbehandling for at overvåge risikoen for PML. • Informer straks din læge, hvis du mener, at din MS bliver værre, eller hvis du bemærker nye symptomer under og efter behandling med GILENYA som for eksempel ændringer i humør eller adfærd, ny eller forværret svaghed på den ene side af kroppen, synsforandringer, forvirring, hukommelsessvigt eller tale og kommunikationsvanskeligheder. Disse kan være symptomer på PML eller en inflammatorisk reaktion (kendt som immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom eller IRIS), der kan forekomme hos patienter med PML, da GILENYA fjernes fra kroppen, når de er stoppet med at tage det. • Tal med din partner eller pårørende og informer dem om din behandling. Der kan opstå symptomer, som du selv ikke er opmærksom på.
Hudkræft (basalcellekarcinom, Kaposi sarkom, malignt melanom, merkel cellekarcinom, pladecellekarcinom)	<ul style="list-style-type: none"> • Informer straks din læge, hvis der bemærkes hudknuder (f.eks. skinnende, perleagtige knuder), pletter eller åbne sår der ikke heler inden for uger. Hudkræft er blevet rapporteret hos patienter med multipel sklerose behandlet med GILENYA. Symptomer på hudkræft kan omfatte unormal vækst eller ændringer i hudvæv (f.eks. usædvanlige modermærker) med en ændring i farve, form eller størrelse over tid.
Reproduktionstoksicitet	<ul style="list-style-type: none"> • GILENYA må ikke anvendes af kvinder, der kan blive gravide og som ikke bruger sikker prævention eller som er gravide. • Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, skal du benytte sikker prævention under behandlingen og i 2 måneder efter behandlingen er afsluttet. • Fortæl straks din læge hvis graviditet (tilsigtet eller utilsigtet) opstår under behandlingen og op til 2 måneder efter afsluttet behandling med GILENYA.
Specielt til pædiatriske patienter	<p>Alle advarer og forsigtighedsregler og overvågning hos voksne gælder også for pædiatriske patienter. Derudover:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Din læge vil vurdere højde, vægt og pubertetsstatus i henhold standardbehandlingen. • Din læge vil sørge for, at dit vaccinationsprogram er opdateret inden behandling med GILENYA påbegyndes. • Overvåg for tegn og symptomer på depression og angst.

Patientkort rettet specifikt mod graviditet

Patientkortet rettet specifikt mod graviditet skal indeholde følgende informationer:

- GILENYA KAN SKADE DIT UFØDTE BARN HVIS DET ANVENDES UNDER GRAVIDITET. GILENYA er kontraindiceret under graviditet og til fertile kvinder, der ikke anvender effektiv kontraception. Det er vigtigt, at du anvender effektiv kontraception under behandling med GILENYA og i 2 måneder efter seponering for at undgå graviditet.
- Din læge vil rådgive dig inden opstart af behandling og derefter regelmæssigt om GILENYA's risiko for at skade det ufødte barn, og de nødvendige forholdsregler for at formindske risikoen.
- Der skal tages en graviditetstest, og lægen skal konstatere et negativt resultat inden behandlingen påbegyndes. Det skal gentages med passende intervaller.
- Under behandling må kvinder ikke blive gravide. Hvis en kvinde bliver gravid eller ønsker at blive gravid skal behandling med GILENYA stoppes.
- Sig det straks til lægen, hvis du tror, at du er gravid. Din læge vil rådgive dig i tilfælde af graviditet og evaluerer udfaldet af enhver graviditet.
- Patienter skal med det samme informere deres læge, hvis der er forværring af multipel sklerose efter behandling med GILENYA er seponeret.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON FOR ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GILENYA 0,25 mg hårde kapsler
fingolimod

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder 0,25 mg fingolimod (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 hårde kapsler
28 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Synk hver kapsel hel

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

GILENYA 0,25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER FOR ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,25 mg hårde kapsler
fingolimod

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON FOR ENKELTPAKNING INDEHOLDENDE ENKELTDOSISBLISTRE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GILENYA 0,25 mg hårde kapsler
fingolimod

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder 0,25 mg fingolimod (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 x 1 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Synk hver kapsel hel

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/677/007

7 x 1 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

GILENYA 0,25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**ENKELTDOSISBLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GILENYA 0,25 mg hårde kapsler
fingolimod

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON FOR ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GILENYA 0,5 mg hårde kapsler
fingolimod

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder 0,5 mg fingolimod (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 hårde kapsler
28 hårde kapsler
98 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Synk hver kapsel hel

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

GILENYA 0,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER FOR ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GILENYA 0,5 mg hårde kapsler
fingolimod

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON MED ENKELTPAKNING – ETUI****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GILENYA 0,5 mg hårde kapsler
fingolimod

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder 0,5 mg fingolimod (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 hårde kapsler
28 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Synk hver kapsel hel

Åbning: Træk i flig 2, mens der trykkes kraftigt på flig 1.

Uge
Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/677/002

7 kapsler

EU/1/11/677/003

28 kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

GILENYA 0,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON FOR MULTIPAKNING INDEHOLDENDE ETUIER (INKL. BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GILENYA 0,5 mg hårde kapsler
fingolimod

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder 0,5 mg fingolimod (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 84 (3 pakninger med hver 28) hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Synk hver kapsel hel

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/677/004 84 kapsler (3 pakninger med hver 28)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

GILENYA 0,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**DELPAKNING I MULTIPAKNING – ETUI (EKSKL. BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GILENYA 0,5 mg hårde kapsler
fingolimod

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder 0,5 mg fingolimod (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 hårde kapsler. Delpakning af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Synk hver kapsel hel

Åbning: Træk i flig 2, mens der trykkes kraftigt på flig 1.

Uge
Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/677/004

84 kapsler (3 pakninger med hver 28)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

GILENYA 0,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL ETUI

1. LÆGEMIDLETS NAVN

GILENYA 0,5 mg
fingolimod

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON FOR ENKELTPAKNING INDEHOLDENDE ENKELTDOSISBLISTRE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GILENYA 0,5 mg hårde kapsler
fingolimod

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder 0,5 mg fingolimod (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 x 1 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Synk hver kapsel hel

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/677/001 7 x 1 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

GILENYA 0,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**ENKELTDOSISBLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GILENYA 0,5 mg hårde kapsler
fingolimod

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Gilenya 0,25 mg hårde kapsler

Gilenya 0,5 mg hårde kapsler

fingolimod

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlægsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Gilenya
3. Sådan skal du tage Gilenya
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Gilenya

Gilenya indeholder det aktive stof fingolimod.

Hvad anvendes Gilenya til

Gilenya anvendes til behandling af recidiverende-remitterende multipel sklerose (MS) hos voksne og børn og unge (10 år og derover), mere specifikt til:

- Patienter, som ikke har haft virkning af anden MS-behandling eller
- Patienter, som hurtigt har udviklet svær MS.

Gilenya helbreder ikke MS, men det hjælper med at nedsætte antallet af anfald og forsinker udviklingen af fysisk invaliditet grundet MS.

Hvad er multipel sklerose

MS er en kronisk sygdom, der påvirker centralnervesystemet (CNS), som udgøres af hjernen og rygmærven. Ved MS ødelægges betændelse fedtskallen (kaldet myelin), som ligger omkring nerverne i CNS, og forhindrer derved nerverne i at fungere normalt. Det kaldes demyelinisering.

Recidiverende-remitterende MS er kendetegnet ved gentagne angreb (anfald) med symptomer fra nervesystemet på grund af betændelse i CNS. Symptomerne varierer fra patient til patient, men giver typisk gangbesvær, følelsesløshed, synsproblemer eller balanceproblemer. Symptomerne på et anfald kan forsvinde fuldstændigt, når anfaldet er ovre, men nogle af problemerne kan fortsætte.

Sådan virker Gilenya

Gilenya hjælper med at beskytte mod immunsystemets angreb på CNS ved at nedsætte evnen hos nogle hvide blodlegemer (lymfocytter) til at bevæge sig frit i kroppen og ved at forhindre dem i at nå frem til hjernen og rygmærven. Det begrænser den beskadigelse af nerverne, som MS forårsager. Gilenya nedsætter også nogle af kroppens immunreaktioner.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Gilenya

Tag ikke Gilenya

- Hvis du har **nedsat immunrespons** (på grund af immundefektsyndrom, sygdom eller medicin, som undertrykker immunsystemet).
- Hvis din læge har mistanke om, at du har **en sjælden hjernebetændelse kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)**, eller hvis PML er bekræftet.
- Hvis du har en **alvorlig, aktiv infektion eller aktiv kronisk infektion**, såsom hepatitis eller tuberkulose.
- Hvis du har en **aktiv kræftsygdom**.
- Hvis du har **alvorlige leverproblemer**.
- Hvis du inden for de seneste 6 måneder har haft **hjerteranfald, hjertekrampe, slagtilfælde eller advarsel om slagtilfælde eller visse typer hjertesvigt**.
- Hvis du har visse typer **uregelmæssig eller unormal hjerterytme** (arytmi), inkl. patienter, hvor elektrokardiogrammet (EKG) viser forlænget QT-interval, før du starter Gilenya.
- Hvis du tager eller for nylig har taget **medicin mod uregelmæssig hjerterytme** såsom quinidin, disopyramid, amiodaron eller sotalol.
- Hvis du er **gravid**, eller er **en kvinde, der er i stand til at blive gravid og ikke anvender effektiv prævention**.
- Hvis du er **allergisk** over for fingolimod eller et af de øvrige indholdsstoffer i Gilenya (angivet i punkt 6).

Hvis dette gælder for dig, eller hvis du er usikker, **skal du tale med lægen, før du tager Gilenya**.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Gilenya:

- Hvis du har **alvorlige åndedrætsproblemer under søvn (svær søvnapnø)**.
- Hvis du har fået fortalt, at du har et **unormalt elektrokardiogram**.
- Hvis du har symptomer på **langsom puls** (fx svimmelhed, kvalme eller hjertebanken).
- Hvis du tager eller for nylig har taget **medicin, der nedsætter pulsen** (som fx betablokkere, verapamil, diltiazem eller ivabradin, digoxin, kolinesterasehæmmere eller pilocarpin).
- Hvis du tidligere pludselig har mistet bevidstheden eller er besvimet (synkope).
- Hvis du skal vaccineres.
- Hvis du aldrig har haft skoldkopper.
- Hvis du har eller har haft **synsforstyrrelser** eller andre tegn på hævelse i det centrale synsområde (makula) bag i øjet (en tilstand, der kaldes makulædem, se nedenfor), øjenbetændelse eller -infektion (uveitis), **eller hvis du har diabetes** (som kan forårsage øjenproblemer).
- Hvis du har **leverproblemer**.
- Hvis du har **højt blodtryk, som ikke kan kontrolleres med medicin**.
- Hvis du har **alvorlige lungeproblemer** eller tobakshoste.

Hvis noget af dette gælder for dig, eller hvis du er usikker, **skal du tale med lægen, før du tager Gilenya**.

Langsom puls (bradykardi) og uregelmæssig hjerterytme

I begyndelsen af behandlingen, eller når du har taget den første dosis på 0,5 mg, når du skifter fra den daglige dosis på 0,25 mg, bevirker Gilenya, at du får en langsom puls. Du kan derfor føle dig svimmel eller træt eller mærke dit hjerte slå, eller dit blodtryk kan falde. **Hvis disse virkninger er alvorlige, skal du sige det til din læge; det er måske nødvendigt, at du bliver behandlet straks.** Gilenya kan også bevirke, at hjertet slår uregelmæssigt, især efter første dosis. Uregelmæssig hjerterytme bliver sædvanligvis normal igen i løbet af mindre end en dag. Langsom puls bliver sædvanligvis normal igen i løbet af en måned. I denne periode forventes der normalt ingen særlig påvirkning af pulsen.

Din læge vil bede dig om at blive i afdelingen i mindst 6 timer, efter du har fået den første dosis Gilenya, eller efter du har fået den første dosis på 0,5 mg, når du skifter fra en daglig dosis på 0,25 mg, så du kan få målt puls og blodtryk hver time, og passende forholdsregler kan træffes i tilfælde af, at du får bivirkninger, der opstår i begyndelsen af behandlingen. Du skal have taget elektrokardiogram før den første Gilenya-dosis og efter 6-timers-monitoreringsperioden. Din læge kan vælge at overvåge dit elektrokardiogram hele tiden i denne periode. Hvis du efter 6-timers-perioden har meget langsom eller faldende puls, eller hvis dit elektrokardiogram er unormalt, kan det være nødvendigt at overvåge dig i en længere periode (i mindst 2 timer til og muligvis natten over), indtil dette er ophørt. Det samme kan gælde, hvis du genoptager Gilenya-behandlingen, efter den har været afbrudt, afhængig af både hvor lang tid den har været afbrudt, og hvor længe du har taget Gilenya før afbrydelsen.

Hvis du har eller er i risiko for at få uregelmæssig eller unormal hjerterytme, hvis dit elektrokardiogram er unormalt, eller hvis du hjertesygdom eller hjertesvigt, er Gilenya måske ikke hensigtsmæssigt til dig.

Hvis du tidligere har haft langsom puls eller oplevet pludseligt at tabe bevidstheden, er Gilenya måske ikke den rigtige medicin for dig. Du vil blive undersøgt af en hjertelæge (kardiolog), som vil rådgive dig i, hvordan du skal starte behandling med Gilenya, herunder overvågning den første nat.

Hvis du tager medicin, der kan forårsage, at din hjerterefrekvens sænkes, er Gilenya måske ikke den rigtige medicin for dig. Du vil blive undersøgt af en hjertelæge, som vil se, om du kan skiftes til nogle andre lægemidler, som ikke sænker din hjerterefrekvens, så du kan komme i behandling med Gilenya. Hvis et skift er umuligt, vil hjertelægen give rådgivning om, hvordan du skal starte behandling med Gilenya, herunder overvågning den første nat.

Hvis du aldrig har haft skoldkopper

Hvis du aldrig har haft skoldkopper, vil lægen kontrollere din immunitet over for den virus, der giver skoldkopper (varicella zoster virus). Hvis du ikke er beskyttet mod denne virus, skal du måske vaccineres, før du påbegynder behandling med Gilenya. I så fald vil din læge udsætte behandlingen med Gilenya indtil en måned efter, at det fulde vaccinationsprogram er afsluttet.

Infektioner

Gilenya sænker blodcelletallet (især lymfocytallet). Hvide blodlegemer bekæmper infektioner. Mens du tager Gilenya (og op til to måneder efter, at du er holdt op med at tage det), kan du være mere modtagelig over for infektioner. Enhver infektion, som du allerede har, kan forværres. Infektioner kan være alvorlige og livstruende. Hvis du tror, du har en infektion, har feber, føler det, som om du har influenza, har helvedesild eller har hovedpine med ledsagende nakkestivhed, øget følsomhed for lys, kvalme, udslæt og/eller er konfus eller har krampeanfald (anfald) (dette kan være symptomer på meningitis og/eller encefalitis forårsaget af en svampeinfektion eller herpes virusinfektion), skal du straks kontakte din læge, da det kan være alvorligt og livstruende.

Der er der rapporteret tilfælde af infektion med human papilloma virus (HPV) infektion, herunder godartet knude (papillom), celleforandring (dysplasi), vorter og HPV-relateret kræft, hos patienter behandlet med Gilenya. Din læge vil overveje, om du skal have vaccination mod HPV, inden du starter behandling. Hvis du er en kvinde, vil din læge også anbefale HPV-screening.

PML

PML er en sjælden hjernesygdom forårsaget af en infektion, som kan føre til svær invaliditet eller død. Din læge vil sørge for MRI-scanninger, inden du starter behandling og under behandlingen for at vurdere risikoen for PML.

Hvis du synes, at din MS bliver værre, eller hvis du bemærker nye symptomer som fx ændring i humør eller adfærd, ny eller forværret svaghed i den ene side af kroppen, synsforandringer, forvirring, hukommelsessvigt eller tale- og kommunikationsbesvær, skal du hurtigst muligt tale med din læge. Disse kan være symptomer på PML. Tal også med din partner eller omsorgspersoner og informér dem om din behandling. Der kan opstå symptomer, som du måske ikke selv er klar over.

Hvis du får PML, kan det behandles og din behandling med Gilenya vil blive stoppet. Nogle mennesker får en inflammatorisk reaktion, fordi Gilenya fjernes fra kroppen. Denne reaktion (kendt som immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrome eller IRIS) kan føre til, at din tilstand bliver værre, herunder forværring af hjernefunktionen.

Makulaødem

Hvis du har eller har haft synsforstyrrelser eller andre tegn på hævelse i det centrale synsområde (makula) bag i øjet, øjenbetændelse eller -infektion (uveitis) eller diabetes, vil din læge måske have, at du får foretaget en øjenundersøgelse, før du begynder at tage Gilenya.

Lægen vil måske have, at du får foretaget en øjenundersøgelse 3-4 måneder efter, at behandlingen med Gilenya er startet.

Makula er et lille område på nethinden bag i øjet, som gør, at man kan se former, farver og detaljer tydeligt og skarpt. Gilenya kan forårsage hævelser i makula, en tilstand, der kaldes makulaødem. Hævelsen opstår normalt i løbet af de første 4 måneder, man behandles med Gilenya.

Risikoen for at udvikle makulaødem er højere, hvis du har **diabetes** eller har haft en øjenbetændelse, som kaldes uveitis. Hvis dette er tilfældet, vil din læge sørge for, at du får foretaget en øjenundersøgelse med henblik på at opdage makulaødem.

Hvis du har haft makulaødem, skal du fortælle det til din læge, før du genoptager behandling med Gilenya.

Makulaødem kan give nogle af de samme synsforstyrrelser som et MS-angreb (synsnervebetændelse). Tidligt i behandlingen er der måske ingen symptomer. Det er vigtigt, at du siger det til din læge, hvis du oplever nogen som helst ændringer i dit syn. Lægen vil måske have, at du får foretaget en øjenundersøgelse, især hvis

- midten af synsfeltet bliver tåget eller har skygger;
- der opstår en blind plet midt i synsfeltet;
- det bliver svært at se farver og små detaljer.

Leverfunktionsprøver

Hvis du har alvorlige leverproblemer, må du ikke tage Gilenya. Gilenya kan påvirke leverfunktionen. Du vil sandsynligvis ikke bemærke nogen symptomer, men hvis du bemærker, at din hud eller det hvide i øjnene bliver gult, urinen bliver unormalt mørk (brunfarvet), du får smerter i højre side af maven, bliver træt, føler dig mindre sulten end normalt eller du får kvalme eller opkastninger, som du ikke kan forklare, skal du **straks fortælle det til din læge**.

Hvis du får et eller flere af disse symptomer, efter at du er startet med Gilenya, **skal du straks fortælle det til din læge**.

Før, under og efter behandlingen vil din læge rekvirere blodprøvetagning til måling af leverfunktionen. Hvis analyserne viser, at der er et problem med din lever, vil det måske være nødvendigt at afbryde behandlingen med Gilenya.

For højt blodtryk

Da Gilenya forårsager en lille forhøjelse af blodtrykket, vil din læge måske måle dit blodtryk regelmæssigt.

Lungeproblemer

Gilenya har en beskeden virkning på lungefunktionen. Patienter med alvorlige lungeproblemer eller med tobakshoste kan have en øget risiko for at udvikle bivirkninger.

Blodtal

Den ønskede virkning af Gilenya-behandlingen er en nedsættelse af antallet af hvide blodlegemer i blodet. Det vil sædvanligvis vende tilbage til normalt niveau indenfor 2 måneder efter, at behandlingen er stoppet. Hvis du skal have taget blodprøver, skal du sige til lægen, at du tager Gilenya. Ellers kan lægen måske ikke forstå resultaterne, og for visse blodprøvers vedkommende skal der måske bruges mere blod end normalt.

Før du starter behandling med Gilenya vil din læge kontrollere, om du har nok hvide blodlegemer i blodet, og han vil måske gentage kontrollen regelmæssigt. I tilfælde af, at du ikke har nok hvide blodlegemer, kan det blive nødvendigt at afbryde behandlingen.

Posterior reversibelt encephalopati-syndrom (PRES)

Der er rapporteret sjældne tilfælde af en tilstand, som kaldes posterior reversibelt encephalopati-syndrom (PRES) hos MS-patienter behandlet med Gilenya. Symptomerne kan inkludere pludseligt opstået kraftig hovedpine, forvirring, kramper og synsforstyrrelser. Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever nogen af disse symptomer, mens du er i behandling med Gilenya, da det kan være alvorligt.

Kræft

Der er rapporteret tilfælde af hudkræft hos MS-patienter behandlet med Gilenya. Tal straks med din læge, hvis du bemærker nogle hudknuder (fx skinnende perleformede knuder), pletvise eller åbne sår, som ikke heler inden for uger. Symptomer på hudkræft kan omfatte unormal vækst eller ændringer i hudvæv (fx underlige modermærker) med en ændring i farve, form eller størrelse over tid. Inden du starter behandling med Gilenya, skal der laves en hudundersøgelse for at tjekke, om du har hudknuder. Din læge vil også undersøge din hud regelmæssigt under behandlingen med Gilenya. Hvis du får problemer med din hud, kan din læge vælge at henvise dig til en hudlæge, som efter en konsultation måske beslutter, at det er vigtigt, at du bliver undersøgt regelmæssigt.

En type cancer i lymfesystemet (lymfom) er blevet indberettet for MS-patienter behandlet med Gilenya.

Ophold i solen og beskyttelse mod solen

Fingolimod svækker dit immunsystem. Dette øger din risiko for at udvikle kræft, især hudkræft. Du bør begrænse din udsættelse for sol og UV-stråler ved at:

- Gå med tøj, der beskytter dig mod solens stråler.
- Regelmæssigt anvende solcreme med høj solfaktor (mod UV-stråler).

Usædvanlige hjernelæsioner forbundet med anfald af MS

Der er blevet rapporteret sjældne tilfælde af usædvanligt store hjernelæsioner forbundet med anfald af MS hos patienter, der er blevet behandlet med Gilenya. I tilfælde af svære anfald, vil din læge overveje at udføre en MRI-scanning for at vurdere denne tilstand og vil beslutte, om du skal stoppe med at tage Gilenya.

Skift fra andre behandlinger til Gilenya

Lægen kan skifte din behandling direkte fra beta-interferon, glatirameracetat eller dimethylfumarat til Gilenya, hvis der ikke er nogen tegn på abnormiteter forårsaget af din tidligere behandling. Din læge kan blive nødt til at tage en blodprøve for at udelukke sådanne uregelmæssigheder. Efter du stopper med natalizumab, skal du måske vente 2-3 måneder, inden du kan begynde behandling med Gilenya. Ved skift fra teriflunomid kan din læge råde dig til at vente en vis tid eller til at gennemgå en accelereret udskillelsesprocedure. Hvis du er blevet behandlet med alemtuzumab, er en grundig vurdering og samtale med lægen nødvendig, før det kan besluttes, om Gilenya er egnet til at behandle dig.

Kvinder, der kan blive gravide

Gilenya kan skade det ufødte barn, hvis det tages under graviditet. Inden du begynder behandling med Gilenya, vil din læge forklare risikoen for dig og bede dig om at tage en graviditetstest for at være sikker på, at du ikke er gravid. Din læge vil udlevere et kort, som forklarer, hvorfor du ikke må blive gravid, mens du tager Gilenya. Det forklarer også, hvad du bør gøre for at undgå at blive gravid, mens du tager Gilenya. Du skal bruge sikker prævention under behandlingen og i 2 måneder efter seponering af behandlingen (se afsnittet om "Graviditet og amning").

Forværring af MS efter ophør af behandling med Gilenya

Du må ikke stoppe med at tage Gilenya eller ændre din dosis uden at tale med din læge først.

Fortæl det med det samme til din læge, hvis du synes, at din MS er forværret efter, at du er stoppet med behandling med Gilenya. Dette kan være alvorligt (se "Hvis du holder op med at tage Gilenya" i punkt 3, og også punkt 4 "Bivirkninger").

Ældre

Erfaringer med Gilenya til ældre patienter (over 65 år) er begrænsede. Tal med din læge, hvis du på nogen måde er i tvivl.

Børn og unge

Gilenya er ikke beregnet til brug hos børn under 10 år, da lægemidlet ikke er undersøgt hos MS-patienter i denne aldersgruppe.

Ovennævnte advarsler og forsigtighedsregler gælder også for børn og unge. Følgende oplysninger er særligt vigtige for børn og unge og deres omsorgspersoner:

- Din læge vil tjekke din vaccinationsstatus, inden du starter med Gilenya. Hvis du ikke har fået bestemte vaccinationer, kan det være nødvendigt, at du får disse vaccinationer, inden behandling med Gilenya kan påbegyndes.
- Første gang du får Gilenya, eller når du skifter fra en daglig dosis på 0,25 mg til en daglig dosis på 0,5 mg, vil din læge overvåge din puls og hjerterytme (se "Langsom puls (bradykardi) og uregelmæssig hjerterytme" ovenfor).
- Fortæl det til lægen, hvis du oplever kramper eller krampeanfald, før eller når du tager Gilenya.
- Fortæl det til lægen, hvis du lider af depression eller angst, eller hvis du bliver deprimeret eller får angst, mens du tager Gilenya. Du skal måske undersøges nøjere.

Brug af anden medicin sammen med Gilenya

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Fortæl det til lægen, hvis du tager følgende medicin:

- **Medicin, der hæmmer eller ændrer immunsystemet**, herunder **anden medicin til behandling af MS**, fx beta-interferon, glatirameracetat, natalizumab, mitoxantron, teriflunomid, dimethylfumarat eller alemtuzumab. Du må ikke bruge Gilenya sammen med disse typer medicin, da dette kan forstærke virkningen på immunsystemet (se også "Tag ikke Gilenya").
- **Kortikosteroider**, grundet mulig additiv virkning på immunsystemet.
- **Vacciner**. Hvis du skal vaccineres, skal du først søge råd hos din læge. Under og i op til 2 måneder efter behandling med Gilenya må du ikke få visse typer vaccine (levende, svækkede vacciner), da de kan udløse den infektion, som de skulle forebygge. Andre vacciner vil måske ikke være så effektive som normalt, hvis de gives i denne periode.
- **Medicin, der nedsætter hjerterytmen** (fx betablokkere, såsom atenolol). Hvis Gilenya bruges sammen med denne type medicin, kan det forstærke virkningen på hjerterytmen de første dage, efter at du er startet med Gilenya.
- **Medicin for uregelmæssig hjerterytme**, fx quinidin, disopyramid, amiodaron eller sotalol. Du må ikke få Gilenya, hvis du tager medicin af den type, fordi det kan forstærke virkningen på uregelmæssig hjerterytme (se også "Tag ikke Gilenya").

- **Anden medicin:**
 - proteasehæmmere, anti-infektionsmedicin såsom ketoconazol, svampemidler af azol-typen, clarithromycin eller telithromycin.
 - carbamazepin, rifampicin, phenobarbital, phenytoin, efavirenz eller perikon (muligvis risiko for forringet virkning af Gilenya).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Tag ikke Gilenya under graviditet, hvis du planlægger at blive gravid eller, hvis du er en kvinde, der kan blive gravid og ikke anvender sikker prævention. Der er risiko for at skade det ufødte barn, hvis Gilenya tages under graviditet. Hyppigheden af medfødte misdannelser er omkring 2 gange højere hos børn, der har været udsat for Gilenya under graviditeten, end den er for den generelle befolkning (hvor hyppigheden af medfødte misdannelser er omkring 2-3 %). De hyppigst rapporterede misdannelser inkluderede hjerte-, nyre-, muskel- og knoglemisdannelser.

Derfor, hvis du er en kvinde, der kan blive gravid:

- vil din læge informere dig om risikoen for det ufødte barn, inden du begynder på behandling med Gilenya, og bede dig om at tage en graviditetstest for at være helt sikker på, at du ikke er gravid.

og

- du skal anvende sikker prævention, mens du tager Gilenya og i 2 måneder efter, at du er holdt op med at tage det, for at undgå at blive gravid. Tal med din læge om effektive præventionsmetoder.

Din læge vil give dig et kort, som forklarer, hvorfor du ikke må blive gravid, mens du tager Gilenya.

Hvis du bliver gravid, mens du tager Gilenya, skal du straks fortælle det til din læge. Din læge vil beslutte at stoppe med behandlingen (se ”Hvis du holder op med at tage Gilenya” i punkt 3, og også punkt 4 ”Bivirkninger”). Der vil blive lavet specialiserede undersøgelser på dit ufødte barn (prænatal undersøgelse).

Amning

Du må ikke amme, mens du tager Gilenya. Gilenya kan gå over i modermælk, og der er en risiko for alvorlige bivirkninger hos barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Din læge vil fortælle dig, om det er tilladt at køre bil eller betjene maskiner, herunder at cykle, når man har din sygdom. Gilenya forventes ikke at have indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene værktøj og maskiner.

Ved indledning af behandlingen vil du dog blive bedt om at blive i afdelingen de første 6 timer, efter du har fået den første dosis Gilenya. Din evne til at køre bil eller betjene maskiner kan være nedsat i og muligvis efter denne periode.

3. Sådan skal du tage Gilenya

Behandling med Gilenya vil være overvåget af en læge, som har erfaring med behandling af multipel sklerose.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Den anbefalede dosis er:

Voksne:

Dosis er en 0,5 mg kapsel om dagen.

Brug til børn og unge (10 år og derover):

Dosis afhænger af kropsvægten:

- *Børn og unge med en kropsvægt på eller under 40 kg:* en 0,25 mg kapsel/dag.
- *Børn og unge med en kropsvægt over 40 kg:* en 0,5 mg kapsel/dag.

Børn og unge, som starter med en 0,25 mg kapsel om dagen, og som senere når op på en stabil kropsvægt over 40 kg, vil få besked fra lægen om at skifte til en 0,5 mg kapsel om dagen. I dette tilfælde, anbefales det at gentage observationsperioden for første dosis.

Den anbefalede dosis må ikke overskrides.

Gilenya er til oral anvendelse.

Tag Gilenya en gang daglig sammen med et glas vand. Gilenya-kapsler skal altid synkes hele og må ikke åbnes. Gilenya kan tages sammen med eller uden mad.

Hvis du tager Gilenya på samme tidspunkt hver dag, vil du lettere kunne huske, hvornår du skal tage din medicin.

Hvis du har spørgsmål om, hvor længe du skal tage Gilenya, skal du tale med din læge eller apoteket.

Hvis du har taget for meget Gilenya

Hvis du har taget for mange Gilenya-kapsler, skal du straks kontakte din læge.

Hvis du har glemt at tage Gilenya

Hvis du har taget Gilenya i mindre end 1 måned, og du glemmer at tage 1 dosis en hel dag, skal du kontakte din læge, før du tager næste dosis. Din læge kan beslutte at holde dig under observation, når du tager næste dosis.

Hvis du har taget Gilenya i mindst 1 måned og har glemt at tage medicinen i mere end 2 uger, skal du kontakte din læge, før du tager næste dosis. Din læge kan beslutte at holde dig under observation, når du tager næste dosis. Hvis du har glemt at tage medicinen i op til 2 uger, kan du dog tage den næste dosis efter planen.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Gilenya

Du må ikke holde op med at tage Gilenya eller ændre dosis uden at tale med din læge først.

Gilenya vil være i kroppen i op til 2 måneder efter, at du er holdt op med at tage det. Antallet af hvide blodlegemer (lymfocytallet) kan også stadig være lavt i denne periode, og de bivirkninger, der er beskrevet i denne indlægsseddel, kan stadig forekomme. Hvis du holder op med at tage Gilenya, skal du måske vente 6-8 uger inden, du kan starte på en ny MS behandling.

Hvis du bliver nødt til at genstarte med Gilenya mere end 2 uger efter, at du er stoppet, kan den virkning på hjerterefrekvensen, der normalt ses i starten af behandlingen, forekomme igen, og det er nødvendigt, at du bliver overvåget på hospitalsafdelingen i forbindelse med genstart af behandlingen. Efter en behandlingspause på mere end to uger må du ikke genstarte med Gilenya uden at have søgt rådgivning hos din læge.

Din læge vil beslutte, om og hvordan du skal overvåges, efter at du er stoppet med Gilenya. Fortæl det straks til din læge, hvis du synes, at din MS bliver forværret efter, at du er stoppet med behandling med Gilenya. Dette kan være alvorligt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være eller blive alvorlige

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Hoste med slim, ubehag i brystet, feber (tegn på lungesygdom)
- Herpes-virusinfektion (helvedesild eller herpes zoster) med symptomer, som fx vabler, svie, kløe eller smerter i huden, typisk på overkroppen eller i ansigtet. Andre symptomer kan være feber og svaghed i de tidlige stadier af infektionen, efterfulgt af følelseløshed, kløe eller røde pletter med kraftig smerte
- Langsom puls (bradykardi), uregelmæssig hjerterytme
- En type hudkræft, der kaldes basalcellekarcinom (BCC), som ofte viser sig som perleformede knuder, men som også kan have andre former
- Depression og angst forekommer med øget hyppighed hos patienter med multipel sklerose og er også blevet rapporteret for pædiatriske patienter behandlet med Gilenya.
- Vægttab.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Lungebetændelse med symptomer som feber, hoste, åndedrætsbesvær
- Makulaødem (hævelse i det centrale syns område på retina bag i øjet) med symptomer som skygger eller en blind plet midt i synsfeltet, sløret syn, problemer med at se farver eller detaljer
- Nedsat antal blodplader, hvilket øger risikoen for blødning eller blå mærker
- Malignt melanom (en type hudkræft, som normalt opstår fra et usædvanligt modermærke). Mulige tegn på melanom omfatter modermærker, der kan ændre størrelse, form, højde eller farve over tid, eller nye modermærker. Modermærkerne kan klø, bløde eller danne sår.
- Kramper, krampeanfald (ses oftere hos børn og unge end hos voksne)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer):

- En tilstand, som kaldes posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES). Symptomerne kan inkludere pludseligt opstået kraftig hovedpine, forvirring, kramper og/eller synsforstyrrelser
- Lymfom (en kræfttype, som påvirker lymfesystemet)
- Pladecellekarcinom: en type hudkræft, der kan fremstå som en fast, rød knude, et sår med skorpe eller et nyt sår på et eksisterende ar

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer)

- Unormalt elektrokardiogram (T-takinversion)
- Tumor i forbindelse med en infektion med humant herpesvirus 8 (Kaposi sarkom)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- Allergiske reaktioner, herunder symptomer på udslæt eller kløende nældefeber, hævelse af læber, tunge eller ansigt, som oftest forekommer den dag du starter behandling med Gilenya
- Tegn på leversygdom (herunder leversvigt), såsom gulfarvning af din hud eller det hvide i dine øjne (gulsot), kvalme eller opkastning, smerter i højre side af maven, mørk urin (brunfarvet), mindre sultfølelse end normalt, træthed og unormale leverfunktionsprøver. I meget få tilfælde kan leversvigt føre til levertransplantation
- Risiko for en sjælden hjernebetændelse kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Symptomerne på PML kan minde om tilbagefald af multipel sklerose. Der kan også optræde symptomer, som du ikke selv lægger mærke til, som f.eks. humørændringer og ændret adfærd, hukommelsesbesvær og problemer med at tale og kommunikere med andre. Det kan være nødvendigt, at din læge undersøger dig nærmere for at udelukke PML. Hvis du synes, at din multiple sklerose bliver værre, eller hvis du eller nogen, som er tæt på dig, bemærker nye eller usædvanlige symptomer, er det meget vigtigt, at du taler med din læge hurtigst muligt.
- Inflammatorisk sygdom efter stop af Gilenya-behandling (kendt som immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom eller IRIS).
- Kryptokokinfektioner (en type svampeinfektion), herunder kryptokokmeningitis med symptomer som hovedpine ledsaget af nakkestivhed, følsomhed over for lys, kvalme og/eller forvirring.
- Merkelcelle karcinom (en type hudkræft). Mulige tegn på Merkelcelle karcinom omfatter kødfarvet eller blålig-rød, ikke-ømt knude, ofte på ansigt, hoved eller hals. Merkelcelle karcinom kan også vise sig som en hård ikke-ømt knude eller masse. Langvarig udsættelse for sol og et svagt immunsystem kan påvirke risikoen for udvikling af Merkelcelle karcinom.
- Efter behandlingsophør med Gilenya kan symptomer på MS komme tilbage og måske blive værre, end de var før eller under behandling.
- Autoimmun form for blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer), hvor røde blodlegemer bliver ødelagt (autoimmun hæmolytisk anæmi).

Hvis du oplever nogen af disse bivirkninger, **skal du straks fortælle det til din læge.**

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Infektion fra influenzavirus med symptomer som træthed, kuldegysninger, ondt i halsen, led- og muskelsmerter, feber
- Følelse af tryk eller smerte i kinder og pande (bihulebetændelse)
- Hovedpine
- Diarré
- Rygsmerter
- Forhøjede niveauer af leverenzymen i blodprøver
- Hoste

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Ringorm, en svampeinfektion i hud (tinea versicolor)
- Svimmelhed
- Kraftig hovedpine, ofte ledsaget af kvalme, opkastning og lysfølsomhed (migræne)
- Lavt antal hvide blodlegemer (lymfocytter, leukocytter)
- Svaghed
- Kløende, rødt, sviende udslæt (eksem)
- Kløe
- Forhøjet niveau af fedt (triglycerider) i blodet
- Hårtab

- Stakåndethed
- Depression
- Sløret syn (se også afsnittet om makulaødem under “Nogle bivirkninger kan være eller blive alvorlige”)
- Hypertension (Gilenya kan forårsage en let forhøjelse af blodtrykket)
- Muskelsmerter
- Ledsmerter

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Lavt niveau af visse hvide blodlegemer (neutrofil)
- Nedsat humør
- Kvalme

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- Kræft i lymfesystemet (lymfom)

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- Perifer hævelse

Hvis nogen af disse bivirkninger bliver alvorlige, **skal du fortælle det til din læge.**

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterfolien efter EXP.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Gilenya indeholder

- Aktivt stof: fingolimod.

Gilenya 0,25 mg hårde kapsler

- Hver kapsel indeholder 0,25 mg fingolimod (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer:
Kapselindhold: mannitol, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylbetadex, magnesiumstearat.
Kapselskal: gelatine, titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172).
Trykfarve: shellak (E 904), sort jernoxid (E 172), propylenglycol (E 1520), koncentreret ammoniakopløsning (E 527).

Gilenya 0,5 mg hårde kapsler

- Hver kapsel indeholder 0,5 mg fingolimod (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer:
Kapselindhold: mannitol, magnesiumstearat
Kapselskal: gelatine, titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172)
Trykfarve: shellak (E 904), vandfri ethanol, isopropylalkohol, butylalkohol, propylenglycol (E 1520), rensset vand, koncentreret ammoniakopløsning (E 527), kaliumhydroxid, sort jernoxid (E 172), gul jernoxid (E 172), titandioxid (E 171), dimeticon.

Udseende og pakningsstørrelser

Gilenya 0,25 mg hårde kapsler har en elfenbensfarvet, uigennemsigtig underdel og overdel. "FTY 0.25mg" er trykt med sort på overdelen, og der er trykt et sort radiært bånd på underdelen.

Gilenya 0,5 mg hårde kapsler har en hvid, uigennemsigtig underdel og en klar gul, uigennemsigtig overdel. "FTY0.5mg" er trykt med sort på overdelen, og der er trykt to gule bånd på underdelen.

Gilenya 0,25 mg kapsler fås i pakninger med 7 eller 28 kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Gilenya 0,5 mg kapsler fås i pakninger med 7, 28 eller 98 kapsler eller i multipakninger med 84 kapsler (3 pakninger med 28 kapsler). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanien

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Slovenien

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis Bulgaria EOOD
Tel: +420 225 775 111

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>