

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GILENYA 0,5 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 0,5 mg fingolimodu (w postaci chlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Kapsułka wielkości 16 mm, składająca się z dwóch cylindrycznych części: jasnożółtej nieprzezroczystej części zewnętrznej i białej nieprzezroczystej części wewnętrznej; z nadrukiem czarnym tuszem "FTY0.5 mg" na części zewnętrznej oraz dwiema opaskami wykonanymi żółtym tuszem na wewnętrznej części kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Gilenya jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- Pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (wyjątki i informacje o czasie trwania okresu oczyszczania organizmu z produktu leczniczego, patrz punkty 4.4 i 5.1).
- lub
- Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Gilenya to jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. Produkt leczniczy Gilenya można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami.

Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:

- jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia;
- ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia;
- ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia.

Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż ten wymieniony wyżej, należy je kontynuować podając następną zaplanowaną dawkę (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Z uwagi na brak wystarczających danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Gilenya u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Gilenya nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w badaniach rejestracyjnych u pacjentów w stwardnieniu rozsianym. Na podstawie klinicznych badań farmakologii klinicznej nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Gilenya nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh) (patrz punkt 4.3). Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, jednak u tych pacjentów należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z cukrzycą

Produkt leczniczy Gilenya nie był badany u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Gilenya u tych pacjentów, z uwagi na potencjalne zwiększenie ryzyka obrzęku płamki (patrz punkty 4.4 i 4.8). U tych pacjentów należy przeprowadzać regularne badania okulistyczne w celu wykrycia obrzęku płamki.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Gilenya u dzieci w wieku 0 do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Rozpoznany zespół niedoboru odporności.

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzoną odpornością (w tym także osoby obecnie przyjmujące leki immunosupresyjne lub pacjenci ze zmniejszeniem odporności w wyniku wcześniejszego leczenia).

Ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia (zapalenie wątroby, gruźlica).

Potwierdzone aktywne złośliwe choroby nowotworowe.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh).

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i może być również związane z wydłużeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w tym sporadycznych przypadków przemijającego, samoistnie ustępującego pełnego bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Po podaniu pierwszej dawki akcja serca ulega spowolnieniu w ciągu godziny, a spowolnienie to osiąga maksimum w ciągu 6 godzin. Efekt ten po podaniu dawki utrzymuje się w kolejnych dniach, chociaż jest on zazwyczaj mniej nasilony i zwykle słabnie w ciągu następnych tygodni. Podczas ciągłego stosowania leku częstość akcji serca średnio wraca do wartości wyjściowych w ciągu jednego miesiąca. Jednakże u pojedynczych pacjentów częstość akcji serca może nie wrócić do stanu wyjściowego do końca pierwszego miesiąca. Zaburzenia przewodzenia były zazwyczaj przemijające i przebiegały bezobjawowo; zwykle nie wymagały leczenia i ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin leczenia. W razie konieczności, zmniejszeniu częstości akcji serca pod wpływem fingolimodu można przeciwdziałać przez pozajelitowe podanie atropiny lub izoprenaliny.

U wszystkich pacjentów należy wykonać badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi przed i po 6 godzinach od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Gilenya. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii z cegodinnym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. Zaleca się prowadzenie ciągłego (w czasie rzeczywistym) monitorowania za pomocą badania EKG w tym 6-godzinnym okresie.

Jeżeli po podaniu wystąpią objawy związane z bradyarytmią, powinno być rozpoczęte odpowiednie postępowanie kliniczne, a monitorowanie należy kontynuować aż do ustąpienia objawów. Jeśli podczas monitorowania po podaniu pierwszej dawki pacjent będzie wymagał interwencji farmakologicznej, należy pozostawić pacjenta do następnego dnia w odpowiednio wyposażonym ośrodku medycznym w celu dalszego monitorowania, a procedurę monitorowania identyczną jak podczas podania pierwszej dawki należy powtórzyć podczas podawania drugiej dawki produktu leczniczego Gilenya.

Jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca jest najmniejsza od chwili podania pierwszej dawki (sugerując, że maksymalne farmakologiczne działanie leku na serce mogło się jeszcze nie ujawnić), monitorowanie należy przedłużyć o co najmniej 2 godziny, aż do ponownego zwiększenia częstości akcji serca. Ponadto, jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca wynosi <45 uderzeń na minutę lub zapis EKG wskazuje na wystąpienie nowego bloku przedsionkowo-komorowego co najmniej II stopnia, lub jeśli odstęp QTc wynosi ≥ 500 msec, należy przedłużyć monitorowanie (co najmniej zatrzymując pacjenta do następnego dnia) aż do ustąpienia tych objawów. Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia w jakimkolwiek momencie leczenia również powinno skutkować przedłużonym monitorowaniem (co najmniej obserwacją pacjenta do następnego dnia).

U pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki inwersji załamka T. Jeśli wystąpi inwersja załamka T, lekarz powinien sprawdzić, czy nie towarzyszą jej przedmiotowe lub podmiotowe objawy niedokrwienia mięśnia sercowego. W przypadku podejrzenia niedokrwienia mięśnia sercowego, zaleca się konsultację kardiologiczną.

Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca produkt leczniczy Gilenya nie powinien być stosowany u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitz II lub wyższego stopnia, zespołem chorego węzła zatokowego lub blokiem zatokowo-predsionkowym, występowaniem w wywiadzie objawowej bradykardii bądź nawracających omdleń lub u pacjentów z istotnym wydłużeniem QT (QTc >470 msec (kobiety) lub >450 msec (mężczyźni)). Ponieważ znaczna bradykardia może być źle tolerowana przez pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca (w tym z dusznicą bolesną), chorobą naczyń mózgowych, zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, zastoinową niewydolnością serca, zatrzymaniem krążenia w wywiadzie, niekontrolowanym nadciśnieniem lub ciężkim bezdechem sennym, produkt leczniczy Gilenya nie

powinien być stosowany u tych pacjentów. U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym Gilenya należy rozważać tylko, jeśli przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli leczenie jest brane pod uwagę, przed jego rozpoczęciem należy zasięgnąć porady kardiologa, aby określić najbardziej odpowiedni sposób monitorowania pacjenta, podczas rozpoczynania leczenia zaleca się co najmniej przedłużone monitorowanie z pozostawieniem pacjenta pod obserwacją do następnego dnia (patrz także punkt 4.5).

Stosowanie produktu leczniczego Gilenya nie było badane u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia (np. chinidyną, dizopiramidem) lub klasy III (np. amiodaronem, sotalolem). Podawanie leków antyarytmicznych klasy Ia i klasy III było związane z występowaniem przypadków *torsades de pointes* u pacjentów z bradykardią. Ponieważ rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya powoduje spowolnienie częstości akcji serca, produktu leczniczego Gilenya nie należy stosować jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Gilenya jest ograniczone u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki beta-adrenolityczne, blokery kanału wapniowego spowalniające czynność serca (takie jak werapamil, diltiazem lub iwabradyna) lub inne substancje mogące zmniejszać częstość akcji serca (np. digoksyna, środki hamujące aktywność cholinesterazy lub pilokarpina). Ponieważ rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Gilenya również jest związane ze zmniejszeniem częstości akcji serca (patrz także punkt 4.8 „Bradyarytmia”), jednoczesne stosowanie tych substancji podczas rozpoczynania leczenia może wiązać się z wystąpieniem ciężkiej bradykardii i bloku serca. Z uwagi na możliwe działanie addycyjne na czynność serca, nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Gilenya u pacjentów przyjmujących jednocześnie wyżej wymienione substancje (patrz także punkt 4.5). U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym Gilenya należy rozważać tylko, jeśli spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany stosowanej terapii na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Gilenya. Jeśli podawanie leków zmniejszających częstość akcji serca nie może być przerwane, należy skonsultować się z kardiologiem w celu ustalenia odpowiedniego monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki, zaleca się co najmniej przedłużenie obserwacji do następnego dnia po podaniu dawki produktu leczniczego Gilenya (patrz także punkt 4.5).

Po wznowieniu leczenia produktem leczniczym Gilenya mogą ponownie wystąpić działania związane z częstością akcji serca i przewodzeniem przedsionkowo-komorowym w zależności od długości przerwy w leczeniu i czasu od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Gilenya. Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:

- jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia;
- ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia;
- ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia.

Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż ten wymieniony wyżej, należy je kontynuować podając następną zaplanowaną dawkę.

Odstęp QT

W badaniu dotyczącym wpływu dawek 1,25 mg lub 2,5 mg fingolimodu w stanie stacjonarnym na odstęp QT, przy utrzymującym się ujemnym efekcie chronotropowym, leczenie fingolimodem powodowało wydłużenie QTcI, z górną granicą 90% CI $\leq 13,0$ ms. Brak jest związku pomiędzy dawką lub ekspozycją na fingolimod a wydłużeniem QTcI. Brak jest jednoznacznych danych o zwiększonej częstości występowania odchyień w QTcI, bądź to bezwzględnych, bądź zmian względem stanu wyjściowego, związanych z leczeniem fingolimodem.

Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QTc w badaniach w stwardnieniu rozsianym, ale pacjenci z ryzykiem wydłużenia odstępu QT nie byli włączeni do badań klinicznych.

Należy unikać stosowania produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, na przykład hipokaliemią lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT.

Zakażenia

Główny efekt farmakodynamiczny produktu leczniczego Gilenya polega na zależnym od dawki zmniejszeniu liczby limfocytów obwodowych do 20-30% wartości wyjściowych. Efekt ten jest wynikiem odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych (patrz punkt 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya, powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi. Ocena morfologii krwi jest zalecana również okresowo w trakcie leczenia, w miesiącu 3, a później przynajmniej raz na rok i w przypadku wystąpienia objawów zakażenia. Potwierdzona, bezwzględna liczba limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$, powinna prowadzić do przerwania leczenia do czasu powrotu do wartości wyjściowych, ponieważ w badaniach klinicznych, leczenie fingolimodem było przerywane u pacjentów z całkowitą liczbą limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$.

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya należy odroczyć u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya należy dokonać oceny odporności pacjentów na wirus ospy wietrznej. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya u pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego kursu szczepienia przeciwko ospie przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV- ang. *varicella zoster virus*). U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya (patrz punkt 4.8). Aby umożliwić rozwinięcie pełnego efektu działania szczepionki, należy rozpocząć leczenie produktem leczniczym Gilenya 1 miesiąc po szczepieniu.

Działanie produktu leczniczego Gilenya na układ immunologiczny może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Gilenya należy stosować skuteczne metody diagnozowania i skuteczne strategie terapeutyczne w razie wystąpienia objawów zakażenia. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia produktem leczniczym Gilenya.

Należy rozważyć wstrzymanie leczenia produktem leczniczym Gilenya, jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, a przed wznowieniem leczenia należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z terapią.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (zakażenia grzybiczego) (patrz punkt 4.8). U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi kryptokokowemu zapaleniu opon mózgowych (np. bólem głowy, któremu towarzyszą zmiany psychiczne, takie jak splątanie, omamy i (lub) zmiany osobowości) należy szybko przeprowadzić badania diagnostyczne. W przypadku stwierdzenia kryptokokowego zapalenia opon mózgowych należy wstrzymać podawanie fingolimodu i rozpocząć odpowiednie leczenie. W razie konieczności wznowienia leczenia fingolimodem należy przeprowadzić konsultację wielodyscyplinarną (tj. z udziałem specjalisty z zakresu chorób zakaźnych).

Od czasu uzyskania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu, podczas leczenia fingolimodem zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*) (patrz punkt 4.8). PML jest zakażeniem oportunistycznym wywoływanym przez wirus Johna Cunninghama (JCV), mogącym powodować zgon lub ciężką niepełnosprawność. PML może wystąpić wyłącznie przy obecności zakażenia JCV. Wykonując badania na obecność JCV należy pamiętać, że nie analizowano wpływu limfopenii na dokładność

badania na obecność przeciwciał przeciwko JCV u pacjentów leczonych fingolimodem. Należy również zauważyć, że ujemny wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko JCV nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia JCV. Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy uzyskać wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj wykonanego w ciągu ostatnich 3 miesięcy), dla późniejszego porównania. Podczas rutynowego badania MRI (wykonywanego zgodnie z krajowymi i lokalnymi zaleceniami) lekarze powinni zwracać uwagę na zmiany sugerujące PML. MRI może być częścią wzmożonego monitorowania u pacjentów uznanych za osoby podlegające zwiększonemu ryzyku PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych i wstrzymać leczenie fingolimodem aż do wykluczenia PML.

Eliminacja fingolimodu z organizmu po zaprzestaniu leczenia może trwać do dwóch miesięcy, w związku z czym ostrożność względem wystąpienia objawów zakażenia należy zachować do końca tego okresu. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia fingolimodem i po upływie do dwóch miesięcy od jego zakończenia.

Obrzęk płamki

Obrzęk płamki w połączeniu z objawami ocznymi lub bez tych objawów zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg, przy czym występował on głównie w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia (patrz punkt 4.8). Z tego względu po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Jeśli w którymkolwiek momencie leczenia pacjenci zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badanie dna oka, obejmujące badanie płamki.

Pacjenci z wywiadem wskazującym na zapalenie błony naczyniowej oka oraz pacjenci z cukrzycą podlegają zwiększonemu ryzyku obrzęku płamki (patrz punkt 4.8). Stosowanie produktu leczniczego Gilenya nie było badane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą. Zaleca się, by pacjenci ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie przeszli badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz byli poddawani kontrolnym badaniom okulistycznym podczas stosowania produktu leczniczego Gilenya.

Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia produktem leczniczym Gilenya u pacjentów z obrzękiem płamki. Zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Gilenya, jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk płamki. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia produktem leczniczym Gilenya po ustąpieniu obrzęku płamki, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego pacjenta.

Czynność wątroby

U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych produktem leczniczym Gilenya zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza aminotransferazy alaninowej (ALT), ale także gamma-glutamylotransferazy (GGT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST). W badaniach klinicznych u 8,0% pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg odnotowano co najmniej 3-krotne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) powyżej górnej granicy normy (GGN) w porównaniu z 1,9% pacjentów z grupy placebo. Zwiększenie aktywności transaminaz stanowiące 5-krotność GGN odnotowano u 1,8% pacjentów leczonych fingolimodem oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych leczenie fingolimodem przerywano, jeśli doszło do ponad 5-krotnego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych powyżej GGN. U niektórych pacjentów po wznowieniu leczenia dochodziło do ponownego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych, co świadczyło o związku z podawaniem fingolimodu. W badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności transaminaz odnotowywano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Aktywność transaminaz w surowicy wracała do normy w ciągu około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem.

Stosowanie produktu leczniczego Gilenya nie było badane u pacjentów z wcześniejszym ciężkim uszkodzeniem wątroby (klasy C wg Child-Pugh) i u tych pacjentów produkt leczniczy Gilenya nie powinien być stosowany (patrz punkt 4.3).

Z uwagi na immunosupresyjne właściwości fingolimodu, należy opóźnić rozpoczęcie leczenia u pacjentów z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby aż do jego ustąpienia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya należy zapoznać się z ostatnimi (tj. uzyskanymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wynikami badań aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny. W przypadku braku objawów klinicznych, stężenie aminotransferaz wątrobowych należy kontrolować w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo. Jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych zwiększy się bardziej niż 5-krotnie powyżej GGN, badania kontrolne należy przeprowadzać częściej, włączając pomiar stężenia bilirubiny w surowicy oraz fosfatazy alkalicznej (ALP). Przy wielokrotnym potwierdzeniu zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych więcej niż 5-krotnie powyżej GGN, leczenie produktem leczniczym Gilenya należy przerwać i ponownie rozpocząć tylko w przypadku, gdy aktywność transaminazy wątrobowej ulegnie normalizacji.

W razie wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby, takich jak nudności z niewiadomej przyczyny, wymioty, ból brzucha, uczucie zmęczenia, brak apetytu lub żółtaczkę i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i przerwać podawanie produktu leczniczego Gilenya, jeśli badania potwierdzą znaczne uszkodzenie wątroby (np. aktywność transaminaz wątrobowych powyżej 5-krotności GGN i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy). Wznowienie leczenia będzie zależało od tego, czy uda się określić inną przyczynę uszkodzenia wątroby czy nie oraz od korzyści dla pacjenta wynikających z podjęcia leczenia w porównaniu z ryzykiem związanym z nawrotem zaburzeń czynności wątroby.

Mimo braku dowodów świadczących o tym, że pacjenci z wcześniej istniejącą chorobą wątroby podlegają zwiększonemu ryzyku wzrostu aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania produktu leczniczego Gilenya, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Gilenya u pacjentów ze znaczącą chorobą wątroby w wywiadzie.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Fingolimod zmniejsza liczbę limfocytów we krwi w mechanizmie ich redystrybucji do wtórnych narządów limfatycznych, dlatego liczby limfocytów we krwi obwodowej nie można wykorzystywać do oceny subpopulacji limfocytów u pacjentów leczonych produktem leczniczym Gilenya. Badania laboratoryjne z wykorzystaniem krążących komórek jednojądrzastych wymagają pobrania większej ilości krwi ze względu na zmniejszenie liczby krążących limfocytów.

Wpływ na ciśnienie krwi

Pacjenci z nadciśnieniem niekontrolowanym za pomocą leków byli wykluczeni z badań klinicznych prowadzonych przed wprowadzeniem leku do obrotu i u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem wskazane jest zachowanie ostrożności podczas leczenia produktem leczniczym Gilenya.

W badaniach klinicznych z SM u pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg obserwowano średnie zwiększenie ciśnienia skurczowego o około 3 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o około 1 mmHg. Zwiększenie to po raz pierwszy odnotowywano po około 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się ono w trakcie dalszego stosowania leku. W dwuletnim badaniu kontrolowanym placebo nadciśnienie jako zdarzenie niepożądane zgłaszano u 6,5% pacjentów stosujących fingolimod 0,5 mg oraz u 3,3% pacjentów przyjmujących placebo. Dlatego należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi podczas leczenia produktem leczniczym Gilenya.

Działania na układ oddechowy

Podczas leczenia produktem leczniczym Gilenya obserwowano niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV₁) i zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO). Zmiany te obserwowano poczynając od 1. miesiąca, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Gilenya u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (patrz także punkt 4.8).

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*)

W badaniach klinicznych oraz w okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu, po zastosowaniu dawki 0,5 mg zgłaszano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) (patrz punkt 4.8). Do zgłaszanych objawów należał silny ból głowy o nagłym początku, nudności, wymioty, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia i napady drgawkowe. Objawy zespołu PRES są zazwyczaj odwracalne, jednak mogą prowadzić do udaru niedokrwiennego lub krwotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), leczenie produktem leczniczym Gilenya należy przerwać.

Wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Gilenya u pacjentów zmieniających leczenie z teriflunomidu, fumaranu dimetylu lub alemtuzumabu na leczenie produktem leczniczym Gilenya. Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby na produkt leczniczy Gilenya należy uwzględnić jego okres półtrwania i sposób działania, aby uniknąć addycyjnego wpływu na układ immunologiczny, ale również zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya zaleca się wykonanie pełnego badania krwi pozwalającego stwierdzić ustąpienie wszelkich działań tych leków na układ immunologiczny pacjenta (tj. cytopenii).

Leczenie produktem leczniczym Gilenya może być na ogół rozpoczynane bezpośrednio po przerwaniu leczenia interferonem lub octanem glatirameru.

U pacjentów leczonych fumaranem dimetylu, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya należy zachować odpowiedni okres oczyszczania organizmu z leku, w czasie którego wyniki badania krwi powinny powrócić do stanu sprzed leczenia.

Z uwagi na długi okres półtrwania natalizumabu, po odstawieniu leku jego eliminacja zazwyczaj trwa do 2-3 miesięcy. Teriflunomid jest również wolno usuwany z osocza. Jeśli nie zastosuje się zabiegu przyspieszenia eliminacji leku, klirens teriflunomidu z osocza może zająć od kilku miesięcy do nawet 2 lat. Zaleca się stosowanie zabiegu przyspieszenia eliminacji teriflunomidu, opisanego w charakterystyce tego produktu leczniczego lub zachowanie okresu oczyszczania organizmu z leku trwającego przynajmniej 3,5 miesiąca. Należy zachować ostrożność dotyczącą możliwego nakładania się działań na układ immunologiczny pacjenta podczas zmiany leczenia z natalizumabu lub teriflunomidu na leczenie produktem leczniczym Gilenya.

Alemtuzumab ma głębokie i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ faktyczny czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Gilenya po leczeniu alemtuzumabem, chyba, że korzyści z takiej terapii wyraźnie przewyższają ryzyko dla danego pacjenta.

Decyzję o prowadzeniu długotrwałego, jednoczesnego leczenia kortykosteroidami należy podjąć po starannym rozważeniu.

Jednoczesne podawanie z silnymi lekami indukującymi CYP450

Należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone fingolimodem i silnymi lekami indukującymi CYP450. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z ziołem dziurawca (patrz punkt 4.5).

Rak podstawnocomórkowy

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Gilenya zgłaszano występowania raka podstawnocomórkowego (BCC) (patrz punkt 4.8). Zaleca się czujną obserwację pod kątem zmian skórnych oraz dokonanie medycznej oceny skóry w chwili rozpoczynania leczenia, po upływie co najmniej jednego roku, a potem przynajmniej raz na rok, biorąc pod uwagę ocenę kliniczną. W razie stwierdzenia podejrzanych zmian, pacjenta należy skierować do lekarza dermatologa.

Przerwanie leczenia

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia produktem leczniczym Gilenya, potrzebne jest 6 tygodni przerwy w leczeniu, aby, w oparciu o okres półtrwania, fingolimod został usunięty z organizmu (patrz punkt 5.2). Liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w ciągu 1-2 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 5.1). Rozpoczynanie podawania innych leków w tym czasie wiąże się z jednoczesną ekspozycją na fingolimod. Podawanie leków immunosupresyjnych wkrótce po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Gilenya może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub immunosupresyjne

Leki przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub immunosupresyjne nie powinny być jednocześnie stosowane ze względu na ryzyko addycyjnego działania tych produktów leczniczych na układ immunologiczny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Należy zachować ostrożność podczas przejścia z długotrwałego leczenia środkami wpływającymi na układ immunologiczny, takimi jak natalizumab, teriflunomid lub mitoksantron (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym jednoczesne leczenie rzutów krótkimi kuracjami kortykosteroidami nie było związane ze zwiększeniem częstości występowania zakażeń.

Szczepienie

Podczas leczenia produktem leczniczym Gilenya i do dwóch miesięcy po jego zakończeniu, szczepienia mogą być mniej skuteczne. Stosowanie żywych szczepionek atenuowanych może nieść ze sobą ryzyko wystąpienia zakażeń i dlatego należy unikać tych szczepionek (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Substancje wywołujące bradykardie

Fingolimod badano w skojarzeniu z atenololem i diltiazemem. W przypadku stosowania fingolimodu z atenololem w badaniu interakcji u zdrowych ochotników, częstość akcji serca zmniejszyła się dodatkowo o 15% na początku leczenia fingolimodem, natomiast efektu tego nie obserwowano po zastosowaniu diltiazemu. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Gilenya u pacjentów przyjmujących leki beta-adrenolityczne lub inne substancje mogące spowalniać częstość akcji serca, takie jak leki antyarytmiczne klasy Ia i III, antagoniści kanału wapniowego (takie jak iwabradyna, werapamil czy diltiazem), digoksyna, antagoniści cholinesterazy lub pilokarpina, ze względu na ich możliwy addycyjny wpływ na częstość akcji serca (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya u tych pacjentów, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca lub odpowiedniego monitorowania pacjenta podczas rozpoczynania terapii, zaleca się co najmniej przedłużenie obserwacji do następnego dnia, jeśli odstawienie leków zmniejszających częstość akcji serca nie jest możliwe.

Interakcje farmakokinetyczne innych substancji z fingolimodem

Fingolimod jest metabolizowany głównie przez CYP4F2. Inne enzymy, takie jak CYP3A4 mogą również mieć udział w jego metabolizmie, szczególnie w przypadku silnej indukcji CYP3A4. Nie należy spodziewać się, by silne inhibitory białek transportowych miały wpływ na usuwanie fingolimodu. Jednoczesne podawanie fingolimodu z ketokonazolem powodowało 1,7-krotne zwiększenie ekspozycji (AUC) poprzez hamowanie CYP4F2 na fingolimod i fosforan fingolimodu. Należy zachować ostrożność stosując substancje mogące hamować CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, niektóre antybiotyki makrolidowe, takie jak klarytromycyna lub telitromycyna).

Jednoczesne podawanie karbamazepiny w dawce 600 mg dwa razy na dobę w stanie stacjonarnym oraz pojedynczej dawki 2 mg fingolimodu spowodowało zmniejszenie pola AUC fingolimodu i jego metabolitu o około 40%. Inne silne induktory enzymu CYP3A4, na przykład ryfampicyna, fenobarbital, fenytoina, efawirenz i ziele dziurawca mogą zmniejszać pole AUC fingolimodu i jego metabolitu przynajmniej w takim samym stopniu. Ponieważ fakt ten może mieć niekorzystny wpływ na skuteczność leku, jednoczesne podawanie tych substancji należy prowadzić z zachowaniem ostrożności. Leczenie skojarzone z preparatami dziurawca nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne fingolimodu z innymi substancjami

Istnieje małe prawdopodobieństwo, by fingolimod wchodził w interakcje z substancjami usuwanymi głównie za pośrednictwem enzymów CYP450 lub substratów głównych białek transportowych.

Jednoczesne podawanie fingolimodu i cyklosporyny nie powodowało żadnych zmian w ekspozycji na cyklosporynę lub fingolimod. Dlatego nie należy spodziewać się, by fingolimod zmieniał farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami CYP3A4.

Jednoczesne stosowanie fingolimodu i doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu lub lewonorgestrelu) nie powodowało żadnych zmian w ekspozycji na doustne środki antykoncepcyjne. Nie przeprowadzono badań interakcji z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi inne progestageny, jednak nie należy spodziewać się, by fingolimod miał wpływ na ekspozycję na te substancje.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya kobietom w wieku rozrodczym należy udzielić informacji dotyczących poważnego ryzyka dla płodu i konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Gilenya. Ponieważ eliminacja produktu leczniczego Gilenya z organizmu trwa około dwa miesiące od przerwania leczenia (patrz punkt 4.4), ryzyko dla płodu może utrzymywać się w tym okresie, wymagając dalszego stosowania antykoncepcji.

Ciąża

Przed rozpoczęciem leczenia kobiet w wieku rozrodczym, musi być dostępny negatywny wynik testu ciążowego. Kobieta nie powinna zajść w ciążę podczas leczenia i zaleca się stosowanie czynnej antykoncepcji. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego Gilenya, zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Gilenya.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym utratę płodu i wady narządów, w szczególności przetrwały pień tętniczy i wadę przegrody komorowej (patrz punkt 5.3). Ponadto, wiadomo, że receptor podlegający wpływowi fingolimodu (receptor fosforanu sfingozyny 1) uczestniczy w tworzeniu się naczyń podczas embriogenezy. Istnieją tylko bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania fingolimodu u kobiet w okresie ciąży.

Brak danych dotyczących wpływu fingolimodu na przebieg porodu.

Karmienie piersią

Fingolimod przenika do mleka leczonych zwierząt w okresie laktacji, w stężeniach 2-3 krotnie większych od stężeń oznaczanych w osoczu matki (patrz punkt 5.3). Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych fingolimodu u niemowląt karmionych piersią, kobiety przyjmujące produkt leczniczy Gilenya nie powinny karmić piersią.

Płodność

Dane z badań przedklinicznych nie sugerują, by stosowanie fingolimodu było związane ze zwiększeniem ryzyka osłabienia płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Gilenya nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednakże podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Gilenya sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub senność. Podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Gilenya zaleca się, by pacjenci pozostawali pod obserwacją przez 6 godzin (patrz punkt 4.4 Bradyarytmia).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Populacja oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Gilenya pochodzi z dwóch badań klinicznych III fazy kontrolowanych placebo i jednego badania klinicznego III fazy kontrolowanego substancją czynną. Badania te były prowadzone z udziałem pacjentów z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego. Populacja ta obejmowała łącznie 2 431 pacjentów leczonych produktem leczniczym Gilenya (0,5 lub 1,25 mg). Badanie D2301 (FREEDOMS) było 2-letnim badaniem klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym z udziałem 854 pacjentów leczonych fingolimodem (placebo: 418). Badanie D2309 (FREEDOMS II) było 2-letnim badaniem klinicznym kontrolowanym placebo, z udziałem 728 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, leczonych fingolimodem (placebo: 355). W zbiorczych danych z tych dwóch badań, najcięższymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Gilenya 0,5 mg były zakażenia, obrzęk płamki i przejściowy blok przedsionkowo-komorowy na początku leczenia. Do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 10\%$) produktu leczniczego Gilenya 0,5 mg należały grypa, zapalenie zatok, ból głowy, biegunka, ból pleców, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i kaszel. Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym dla produktu leczniczego Gilenya 0,5 mg, prowadzącym do przerwania leczenia było zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) (2,2 %). W rocznym badaniu D2302 (TRANSFORMS) z udziałem 849 pacjentów leczonych fingolimodem, w którym jako lek porównawczy stosowano interferon beta-1a, działania niepożądane były na ogół podobne do działań obserwowanych w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, z uwzględnieniem różnic w czasie trwania badania.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane produktu leczniczego Gilenya w badaniach D2301 (FREEDOMS) oraz D2309 (FREEDOMS II). Częstość ich występowania przedstawiono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często:	Grypa Zapalenie zatok
Często:	Zakażenia herpeswirusami Zapalenie oskrzeli Łupież pstry
Niezbyt często:	Zapalenie płuc
Częstość nieznana**:	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) Zakażenia kryptokokowe

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Często:	Rak podstawnokomórkowy
Rzadko***:	Chłoniak
Częstość nieznana***:	Mięsak Kaposiego

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często:	Limfopenia Leukopenia
Niezbyt często:	Małopłytkowość
Częstość nieznana***:	Obrzęki obwodowe

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana***:	Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczyńioruchowy po rozpoczęciu leczenia
-----------------------	---

Zaburzenia psychiczne

Często:	Depresja
Niezbyt często:	Obniżenie nastroju

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często:	Ból głowy
Często:	Zawroty głowy Migrena
Rzadko*:	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)

Zaburzenia oka

Często:	Nieostre widzenie
Niezbyt często:	Obrzęk płamki

Zaburzenia serca

Często:	Bradykardia Blok przedsionkowo-komorowy
Bardzo rzadko***:	Inwersja załamka T

Zaburzenia naczyńiowe

Często:	Nadciśnienie
---------	--------------

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo często:	Kaszel
Często:	Duszność

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często:	Biegunka
Niezbyt często***:	Nudności

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często:	Wyprysk Łysienie Świąd
---------	------------------------------

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: Ból pleców

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Osłabienie

Badania diagnostyczne

Bardzo często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej (ALT), gamma-glutamylotransferazy (GGT), aminotransferazy asparaginianowej (AST))

Często: Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi

Częstość nieznana: Zmniejszenie liczby neutrofilii

- * Niezgłaszane w badaniach FREEDOMS, FREEDOMS II i TRANSFORMS. Kategorie częstości występowania zostały ustalone w oparciu o szacunkowe narażenie na fingolimod około 10 000 pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych.
- ** PML i zakażenia kryptokokowe (w tym pojedyncze przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych) zgłaszano po wprowadzeniu leku do obrotu (patrz punkt 4.4).
- *** Działania niepożądane leku pochodzące z doniesień spontanicznych i piśmiennictwa

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym całkowita częstość zakażeń (65,1%) po podaniu dawki 0,5 mg była podobna jak po podaniu placebo. Jednak u pacjentów leczonych produktem leczniczym Gilenya częściej występowały zakażenia dolnych dróg oddechowych, głównie zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc oraz w mniejszym stopniu zakażenia herpeswirusami.

Donoszono o występowaniu przypadków rozsianych zakażeń herpeswirusami, w tym przypadków śmiertelnych, nawet po stosowaniu dawki 0,5 mg.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, np. wirusami (np. wirusem ospy wietrznej i półpaśca [VZV], wirusem JC [Johna Cunninghama] wywołującym postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię, wirusem opryszczki pospolitej [HSV]), grzybami (np. kryptokokami, w tym kryptokokowym zapaleniem opon mózgowych) lub bakteriami (np. atypowymi mykobakteriami) (patrz punkt 4.4).

Obrzęk płamki

W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym obrzęk płamki występował u 0,5% pacjentów leczonych zalecanymi dawkami 0,5 mg oraz u 1,1% pacjentów leczonych większą dawką 1,25 mg. Większość tych przypadków miała miejsce w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Niektórzy pacjenci zgłaszali takie objawy jak nieostre widzenie lub pogorszenie ostrości wzroku, natomiast u innych pacjentów obrzęk płamki był bezobjawowy i został rozpoznany podczas rutynowego badania okulistycznego. Obrzęk płamki na ogół ulegał poprawie lub ustępował samoistnie po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Gilenya. Nie oceniano ryzyka rzutu po wznowieniu leczenia.

Częstość występowania obrzęku płamki jest zwiększona u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie (17% u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku zapalenia błony naczyniowej oka w porównaniu do 0,6% bez takiego wywiadu). Stosowanie produktu leczniczego Gilenya u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i cukrzycą, chorobą związaną ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płamki (patrz punkt 4.4) nie było badane. W badaniach klinicznych dotyczących przeszczepów nerek, do których włączono pacjentów z cukrzycą, leczenie fingolimodem w dawce 2,5 mg i 5 mg spowodowało 2-krotne zwiększenie częstości występowania obrzęku płamki.

Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya powoduje przemijające spowolnienie częstości akcji serca i może być również związane ze zwolnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym maksymalne spowolnienie częstości akcji serca obserwowano w ciągu 6 godzin od rozpoczęcia leczenia i oznaczało ono zmniejszenie średniej częstości akcji serca o 12-13 uderzeń na minutę po podaniu produktu leczniczego Gilenya 0,5 mg. U pacjentów stosujących produkt leczniczy Gilenya 0,5 mg częstość akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę obserwowano rzadko. Średnia częstość akcji serca powracała do stanu wyjściowego w ciągu miesiąca przewlekłego leczenia. Bradykardia była na ogół bezobjawowa, jednak u niektórych pacjentów występowały łagodne lub umiarkowane objawy obejmujące niedociśnienie, zawroty głowy, uczucie zmęczenia i (lub) kołatania serca, które ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym wykryto blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużenie odstępu PR w EKG) po rozpoczęciu leczenia u 4,7% pacjentów przyjmujących fingolimod 0,5 mg, u 2,8% pacjentów przyjmujących domięśniowo interferon beta-1a oraz u 1,6% pacjentów otrzymujących placebo. Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia wykryto u mniej niż 0,2% pacjentów stosujących produkt leczniczy Gilenya 0,5 mg. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano pojedyncze zgłoszenia przemijającego, samoistnie ustępującego, pełnego bloku przedsionkowo-komorowego podczas sześciogodzinnej obserwacji pacjenta od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Gilenya. Stan pacjentów samoistnie powrócił do normy. Zaburzenia przewodzenia obserwowane zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku do obrotu były zazwyczaj przemijające, bezobjawowe i ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia. Mimo, iż większość pacjentów nie wymagała interwencji medycznej, jeden pacjent leczony produktem leczniczym Gilenya 0,5 mg otrzymał izoprenalinę z powodu bloku przedsionkowo-komorowego typu Mobitz I drugiego stopnia.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano pojedyncze zdarzenia występujące z opóźnieniem w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia, w tym przemijającą asystolię i zgon z niewyjaśnionej przyczyny. Ocena tych przypadków była utrudniona z powodu jednoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych i (lub) choroby współistniejącej. Związek tych zdarzeń z produktem leczniczym Gilenya jest niepewny.

Ciśnienie krwi

W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym stosowanie produktu leczniczego Gilenya 0,5 mg było związane ze średnim zwiększeniem o około 3 mmHg skurczowego ciśnienia krwi oraz o około 1 mmHg rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowanym około 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia. Wzrost ten utrzymywał się w miarę kontynuowania terapii. Nadciśnienie zgłaszano u 6,5% pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg oraz u 3,3% pacjentów otrzymujących placebo. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki nadciśnienia w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia oraz pierwszego dnia leczenia, które mogą wymagać podania leków przeciwnadciśnieniowych lub odstawienia produktu leczniczego Gilenya (patrz także punkt 4.4, Wpływ na ciśnienie krwi).

Czynność wątroby

U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych produktem leczniczym Gilenya zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych. W badaniach klinicznych w stwardnieniu rozsianym u 8,0% oraz 1,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Gilenya 0,5 mg wystąpiło bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy krwi odpowiednio o $\geq 3x$ GGN (górną granicę normy) i $\geq 5x$ GGN. U niektórych pacjentów ponowne zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych miało miejsce po wznowieniu leczenia, potwierdzając istnienie związku z produktem leczniczym. W badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) odnotowywano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy powróciła do normy w ciągu około 2 miesięcy po odstawieniu produktu leczniczego Gilenya. U niewielkiej liczby pacjentów (N=10 przy dawce 1,25 mg, N=2 przy dawce

0,5 mg) ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) ≥ 5 x GGN, którzy kontynuowali leczenie produktem leczniczym Gilenya, aktywność enzymów wróciła do normy po około 5 miesiącach (patrz także punkt 4.4, Czynność wątroby).

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniach klinicznych miały miejsce rzadkie zdarzenia dotyczące układu nerwowego u pacjentów leczonych fingolimodem w większych dawkach (1,25 lub 5,0 mg), w tym udary niedokrwienne i krwotoczne oraz nietypowe zaburzenia neurologiczne, takie jak incydenty zbliżone do ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia (ADEM, ang. *acute disseminated encephalomyelitis*).

Zaburzenia naczyniowe

Rzadkie przypadki zarostowej choroby tętnic obwodowych występowały u pacjentów leczonych fingolimodem w większych dawkach (1,25 mg).

Układ oddechowy

Podczas leczenia produktem leczniczym Gilenya, począwszy od 1. miesiąca obserwowano nieznaczne, zależne od dawki zmniejszenie wartości natężonej objętości wydechowej (FEV₁ – ang. *forced expiratory volume*) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla (DLCO – ang. *diffusion capacity for carbon monoxide*), które następnie ulegały stabilizacji. W 24. miesiącu, procentowe zmniejszenie przewidywanej FEV₁ względem wartości wyjściowych wynosiło 2,7% dla fingolimodu 0,5 mg oraz 1,2% dla placebo, różnica ta jednak zatarła się po zakończeniu leczenia. Zmniejszenie DLCO w miesiącu 24. wyniosło 3,3% dla fingolimodu 0,5 mg oraz 2,7% dla placebo.

Chłoniaki

Obserwowano przypadki różnych typów chłoniaków, zarówno w badaniach klinicznych jak i po wprowadzeniu produktu do obrotu, w tym śmiertelny przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr (EBV). Częstość występowania chłoniaków (z komórek B i T) po zastosowaniu produktu leczniczego Gilenya była większa w badaniach klinicznych niż spodziewana w populacji ogólnej.

Zespół hemofagocytarny

U pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zespołu hemofagocytarnego zakończone zgonem w przebiegu zakażeń. Zespół hemofagocytarny to rzadka choroba, opisywana w związku z zakażeniami oraz różnymi chorobami autoimmunologicznymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Pojedyncze dawki do 80 razy większe od dawki zalecanej (0,5 mg) były dobrze tolerowane przez zdrowych ochotników. Po podaniu dawki 40 mg, 5 z 6 pacjentów zgłaszało łagodny ucisk lub uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, co klinicznie odpowiadało reaktywności drobnych oskrzeli.

Fingolimod może wywoływać bradykardię podczas rozpoczynania leczenia. Zmniejszenie częstości akcji serca zazwyczaj występuje w ciągu jednej godziny od podania pierwszej dawki i jest największe w ciągu 6 godzin. Ujemny efekt chronotropowy produktu leczniczego Gilenya utrzymuje się dłużej niż przez 6 godzin, słabnąc coraz bardziej w kolejnych dniach leczenia (szczegółowe informacje, patrz punkt 4.4). Donoszono o wolnym przewodzeniu przedsionkowo-komorowym i pojedynczych przypadkach występowania przemijającego, samoistnie ustępującego pełnego bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Jeśli przedawkowanie jest jednocześnie pierwszym narażeniem na produkt leczniczy Gilenya, ważne jest, by monitorować stan pacjentów za pomocą ciągłego (w czasie rzeczywistym) badania EKG oraz codziennego pomiaru tętna i ciśnienia krwi, co najmniej przez pierwszych 6 godzin (patrz punkt 4.4).

Ponadto, jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca wynosi <45 uderzeń na minutę lub zapis EKG po 6 godzinach od podania pierwszej dawki wskazuje na wystąpienie nowego bloku przedsionkowo-komorowego stopnia co najmniej II, lub jeśli odstęp QTc wynosi ≥ 500 msec, należy przedłużyć monitorowanie co najmniej do następnego dnia, aż do ustąpienia tych objawów. Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego stopnia III w jakimkolwiek momencie leczenia również powinno skutkować przedłużonym do następnego dnia monitorowaniem pacjenta.

Fingolimod nie jest usuwany z organizmu ani poprzez dializę, ani poprzez wymianę osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA27

Mechanizm działania

Fingolimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1. Fingolimod jest metabolizowany przez kinazę sfingozynową do czynnego metabolitu, fosforanu fingolimodu. Fosforan fingolimodu wiąże się w małych, nanomolarnych stężeniach z receptorem fosforanu sfingozyny 1 (S1P) zlokalizowanym na limfocytach i bez trudu przenika przez barierę krew-mózg, by następnie związać się z receptorem 1 fosforanu sfingozyny 1, znajdującym się na komórkach nerwowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Działając jako czynnościowy antagonist receptorów S1P na limfocytach, fosforan fingolimodu blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją, a nie utratą. Badania na zwierzętach wykazały, że w wyniku redystrybucji limfocytów zmniejsza się przenikanie chorobotwórczych limfocytów, w tym prozapalnych komórek Th17 do OUN, gdzie mogłyby uczestniczyć w procesach zapalnych i uszkodzeniu tkanki nerwowej. Badania na zwierzętach i doświadczenia *in vitro* wskazują, że fingolimod może również działać poprzez wchodzenie w interakcje z receptorami S1P na komórkach nerwowych.

Działanie farmakodynamiczne

W ciągu 4-6 godzin po podaniu pierwszej dawki 0,5 mg fingolimodu liczba limfocytów zmniejsza się do około 75% wartości wyjściowych we krwi obwodowej. W miarę codziennego dalszego stosowania liczba limfocytów nadal zmniejsza się w okresie kolejnych dwóch tygodni, osiągając minimalne wartości około 500 komórek/mikrolitr lub około 30% wartości wyjściowych. U około 18% pacjentów minimalną liczbę limfocytów wynoszącą poniżej 200 komórek/mikrolitr odnotowano co najmniej raz. Mała liczba limfocytów utrzymuje się podczas przewlekłego codziennego podawania leku. Większość limfocytów T i B regularnie migruje przez narządy limfatyczne i to właśnie głównie na te komórki działa fingolimod. Około 15-20% limfocytów T posiada fenotyp efektorowych komórek pamięci, istotnych dla obwodowego nadzoru immunologicznego. Ponieważ limfocyty te zazwyczaj nie podlegają krążeniu przez narządy limfatyczne, nie ulegają one wpływowi fingolimodu. Widoczne zwiększenie liczby limfocytów obwodowych występuje w ciągu kilku dni od przerwania leczenia fingolimodem, a normalizacja liczby limfocytów ma miejsce w ciągu jednego do dwóch miesięcy. Przewlekłe podawanie fingolimodu prowadzi do łagodnego zmniejszenia się liczby neutrofilów do około 80% wartości wyjściowych. Fingolimod nie wpływa na liczbę monocytów.

Fingolimod powoduje przemijające spowolnienie częstości akcji serca i zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego w chwili rozpoczynania leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Maksymalne zmniejszenie częstości akcji serca obserwuje się w ciągu 6 godzin od podania dawki, przy czym 70% przypadków ujemnego efektu chronotropowego występuje pierwszego dnia leczenia. W miarę kontynuacji leczenia, w ciągu jednego miesiąca częstość akcji serca wraca do wartości wyjściowych. Zmniejszenie częstości akcji serca wywołane stosowaniem fingolimodu można odwrócić podając pozajelitowo dawki atropiny lub izoprenaliny. Wykazano, że salmeterol w postaci wziewnej ma również niewielkie dodatnie działanie chronotropowe. Podczas rozpoczynania leczenia fingolimodem zwiększa się liczba przedwczesnych skurczów przedsionkowych, jednak nie dochodzi do zwiększenia częstości migotania/trzepotania przedsionków lub arytmii komorowych bądź ektopii. Leczenie fingolimodem nie jest związane ze zmniejszeniem pojemności minutowej serca. Autonomiczne reakcje serca, w tym codzienne zmiany częstości akcji serca oraz reakcja na wysiłek nie ulegają zmianie pod wpływem leczenia fingolimodem.

Leczenie pojedynczymi lub wielokrotnymi dawkami 0,5 mg i 1,25 mg fingolimodu w ciągu dwóch tygodni nie jest związane z wykrywalnym zwiększeniem oporu dróg oddechowych mierzonych za pomocą FEV₁ i natężonego przepływu wydechowego (FEF) 25-75. Jednak podanie pojedynczej dawki fingolimodu ≥ 5 mg (10-krotność dawki zalecanej do stosowania) jest związane z występowaniem zależnego od dawki zwiększenia oporu dróg oddechowych. Leczenie wielokrotnymi dawkami 0,5 mg, 1,25 mg lub 5 mg fingolimodu nie wiąże się z zaburzeniami natlenowania lub desaturacją podczas wysiłku, ani ze zwiększeniem reaktywności dróg oddechowych na metacholinę. U pacjentów leczonych fingolimodem występuje prawidłowa odpowiedź rozkurczowa na podanie wziewnych beta-agonistów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Gilenya wykazano w dwóch badaniach z zastosowaniem dawek fingolimodu 0,5 mg i 1,25 mg, podawanych raz na dobę pacjentom z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS – ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*). Do obu badań włączono pacjentów, u których wystąpiły ≥ 2 rzuty w ciągu 2 lat lub ≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku. Wynik w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (EDSS) wyniósł pomiędzy 0 a 5,5. Trzecie badanie adresowane do tej samej populacji pacjentów zostało ukończone po zarejestrowaniu produktu leczniczego Gilenya.

Badanie D2301 (FREEDOMS) było 2-letnim, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem III fazy kontrolowanym placebo, z udziałem 1 272 pacjentów (n=425 w grupie dawki 0,5 mg, 429 w grupie dawki 1,25 mg, 418 w grupie placebo). Mediany wartości wyjściowych wynosiły: wiek 37 lat, czas trwania choroby 6,7 lat i wynik w skali EDSS 2,0. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 1. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy dawką 0,5 mg a 1,25 mg w odniesieniu do żadnego punktu końcowego.

Tabela 1: Badanie D2301 (FREEDOMS): Zestawienie najważniejszych wyników

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliniczne punkty końcowe		
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,18**	0,40
Odsetek pacjentów bez rzutów po 24 miesiącach	70%**	46%
Odsetek z postępem niesprawności potwierdzonym po 3 miesiącach †	17%	24%
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
Punkty końcowe w badaniu MRI		
Mediana (średnia) liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w okresie 24 miesięcy	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Mediana (średnia) liczby zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd w 24. miesiącu	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Mediana (średnia) % zmiany w objętości mózgu w ciągu 24 miesięcy	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progresja niesprawności definiowana jako zwiększenie o 1 punkt w wyniku EDSS potwierdzonym po 3 miesiącach		
** p<0,001, *p<0,05 w porównaniu z placebo		
Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzono w populacji intent to treat. Do analiz MRI wykorzystano zbiory danych możliwe do oceny.		

Pacjenci, którzy ukończyli 24-miesięczne badanie główne FREEDOMS mieli możliwość otrzymywania fingolimodu w ramach udziału w badaniu przedłużonym (D2301E1) z zaślepieniem dawkowania leku. Do tego badania włączono w sumie 920 pacjentów (n=331 kontynuowało leczenie dawką 0,5 mg, 289 pacjentów kontynuowało leczenie dawką 1,25 mg, 155 pacjentów zmieniło leczenie z placebo na dawkę 0,5 mg i 145 pacjentów zmieniło leczenie z placebo na dawkę 1,25 mg). Po 12 miesiącach (miesiąc 36.) w badaniu pozostawało nadal 856 pacjentów (93%). Pomiędzy miesiącem 24. a 36. roczny wskaźnik rzutów (ARR) u pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg w badaniu głównym, którzy pozostali na leczeniu dawką 0,5 mg, wyniósł 0,17 (0,21 w badaniu głównym). ARR u pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo na leczenie fingolimodem w dawce 0,5 mg, wyniósł 0,22 (0,42 w badaniu głównym).

Porównywalne wyniki uzyskano w powtórny, 2-letnim, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy kontrolowanym placebo z zastosowaniem fingolimodu u 1 083 pacjentów (n=358 stosowało dawkę 0,5 mg, 370 przyjmowało dawkę 1,25 mg, 355 pacjentów przyjmowało placebo) z RRMS (badanie D2309, FREEDOMS 2). Mediany wartości dla wyjściowych parametrów demograficznych wynosiły: wiek 41 lat, czas trwania choroby 8,9 lat, wynik w skali EDSS 2,5.

Tabela 2: Badanie D2309 (FREEDOMS 2): Najważniejsze wyniki

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliniczne punkty końcowe		
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,21**	0,40
Odsetek pacjentów bez rzutów po 24 miesiącach	71,5%**	52,7%
Odsetek z postępem niesprawności potwierdzonym po 3 miesiącach† Współczynnik ryzyka (95% CI)	25% 0,83 (0,61; 1,12)	29%
Punkty końcowe w badaniu MRI		
Mediana (średnia) liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w okresie 24 miesięcy	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Mediana (średnia) liczby zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd w 24. miesiącu	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Mediana (średnia) % zmiany w objętości mózgu w ciągu 24 miesięcy	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progresja niesprawności definiowana jako zwiększenie o 1 punkt w wyniku EDSS potwierdzonym po 3 miesiącach ** p<0,001 w porównaniu z placebo Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzono w populacji <i>intent to treat</i> . Do analiz MRI wykorzystano zbiory danych możliwe do oceny.		

Badanie D2302 (TRANSFORMS) było rocznym, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie pozorowanym badaniem III fazy kontrolowanym substancją czynną (interferonem beta-1a), z udziałem 1 280 pacjentów (n=429 w grupie dawki 0,5 mg, 420 w grupie 1,25 mg, 431 w grupie interferonu beta-1a, w dawce 30 µg we wstrzyknięciu domięśniowym raz na tydzień). Mediany wartości wyjściowych wynosiły: wiek 36 lat, czas trwania choroby 5,9 lat, a wynik w skali EDSS 2,0. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 3. Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy dawką 0,5 mg a 1,25 mg w odniesieniu do punktów końcowych badania.

Tabela 3: Badanie D2302 (TRANSFORMS): Zestawienie najważniejszych wyników

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta- 1a, 30 µg
Kliniczne punkty końcowe		
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,16**	0,33
Odsetek pacjentów bez rzutów po 12 miesiącach	83%**	71%
Odsetek z postępem niesprawności potwierdzonym po 3 miesiącach †	6%	8%
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,71 (0,42; 1,21)	
Punkty końcowe w badaniu MRI		
Mediana (średnia) liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w okresie 12 miesięcy	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Mediana (średnia) liczby zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd w 12. miesiącu	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Mediana (średnia) % zmiany w objętości mózgu w ciągu 12 miesięcy	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (0,5)
† Progresja niesprawności definiowana jako zwiększenie o 1 punkt w wyniku EDSS potwierdzonym po 3 miesiącach		
* p<0,01, **p<0,001 w porównaniu z interferonem beta-1a		
Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzono w populacji intent to treat. Do analiz MRI wykorzystano zbiory danych możliwe do oceny.		

Pacjenci, którzy ukończyli 12-miesięczne badanie główne TRANSFORMS mieli możliwość otrzymywania fingolimodu w ramach uczestnictwa w badaniu przedłużonym (D2302E1) z zaślepieniem dawkowania leku. Do tego badania włączono w sumie 1 030 pacjentów, jednak 3 pacjentów z tej grupy nie otrzymało leczenia (n=356 pacjentów kontynuowało leczenie dawką 0,5 mg, 330 pacjentów kontynuowało leczenie dawką 1,25 mg, 167 pacjentów zmieniło leczenie z interferonu beta-1a na fingolimod w dawce 0,5 mg i 174 pacjentów zmieniło leczenie z interferonu beta-1a na fingolimod w dawce 1,25 mg). Po 12 miesiącach (miesiąc 24.) w badaniu nadal uczestniczyło 882 pacjentów (86%). Pomiędzy miesiącem 12. a 24. ARR dla pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg w badaniu głównym, którzy kontynuowali leczenie dawką 0,5 mg, wyniósł 0,20 (0,19 w badaniu głównym). ARR dla pacjentów, którzy zmienili leczenie z interferonu beta-1a na fingolimod w dawce 0,5 mg wyniósł 0,33 (0,48 w badaniu głównym).

Zbiorcze wyniki badań D2301 i D2302 wykazały konsekwentne, statystycznie znamienne zmniejszenie rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu z terapią odniesienia w podgrupach wyłonionych względem płci, wieku, wcześniej stosowanego leczenia w stwardnieniu rozsianym, aktywności choroby lub wyjściowego stopnia niesprawności.

Dalsze analizy danych z badań klinicznych wskazują spójne wyniki leczenia w podgrupach pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Gilenya w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w stwardnieniu rozsianym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane farmakokinetyczne pochodzą od zdrowych ochotników, pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Farmakologicznie czynnym metabolitem odpowiedzialnym za skuteczność leku jest fosforan fingolimodu.

Wchłanianie

Fingolimod jest wchłaniany powoli (t_{max} wynosi 12-16 godzin) i w dużym stopniu ($\geq 85\%$).

Biodostępność bezwzględna po podaniu doustnym wynosi 93% (95% przedział ufności: 79-111%).

Stężenia we krwi w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 1 do 2 miesięcy dawkowania raz na dobę i są one około 10-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Spżycie pokarmu nie powoduje zmian w C_{max} lub ekspozycji (AUC) na fingolimod. C_{max} fosforanu fingolimodu było nieznacznie zwiększone o 34%, jednak pole AUC pozostawało niezmiennione. Dlatego produkt leczniczy Gilenya może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Fingolimod podlega znacznej dystrybucji w krwinkach czerwonych, a odsetek ich dystrybucji do komórek krwi wynosi 86%. Fosforan fingolimodu charakteryzuje się mniejszym wychwytem w komórkach krwi, wynoszącym $< 17\%$. Fingolimod i fosforan fingolimodu wiążą się w dużym stopniu z białkami ($> 99\%$).

Fingolimod w dużym stopniu podlega dystrybucji do tkanek, przy objętości dystrybucji wynoszącej około $1\ 200 \pm 260$ litrów. Badanie z udziałem czterech zdrowych ochotników, którym podano pojedynczą dożylną dawkę znakowanego radioaktywnie analogu fingolimodu wykazało, że fingolimod przenika do mózgu. W badaniu z udziałem 13 mężczyzn ze stwardnieniem rozsianym, którym podawano produkt leczniczy Gilenya w dawce 0,5 mg/dobę, średnia ilość fingolimodu (i fosforanu fingolimodu) w ejakulacie w stanie stacjonarnym była około 10 000 razy mniejsza niż podana doustna dawka leku (0,5 mg).

Metabolizm

U ludzi fingolimod jest przekształcany w mechanizmie odwracalnej stereoselektywnej fosforylacji do farmakologicznie czynnego (S)-enancjomeru fosforanu fingolimodu. Fingolimod ulega eliminacji w procesie biotransformacji oksydacyjnej katalizowany głównie przez izoenzym CYP4F2 oraz prawdopodobnie przez inne izoenzymy, a następnie podlega rozkładowi do nieaktywnych metabolitów, podobnemu do tego, jaki ma miejsce w przypadku kwasów tłuszczowych. Obserwowano również tworzenie farmakologicznie nieaktywnych, niepolarnych ceramidowych analogów fingolimodu. Główny enzym biorący udział w metabolizmie fingolimodu został częściowo zidentyfikowany i może to być zarówno CYP4F2, jak i CYP3A4.

Po jednokrotnym doustnym podaniu fingolimodu znakowanego [^{14}C], głównymi składnikami we krwi, związanymi z fingolimodem, ocenianymi na podstawie ich udziału w AUC do 34 dni po podaniu dawki wszystkich składników znakowanych radioaktywnie są: sam fingolimod (23%), fosforan fingolimodu (10%) oraz metabolity nieaktywne (kwas karboksylowy M3 (8%), ceramid M29 (9%) oraz ceramid M30 (7%)).

Eliminacja

Klirens fingolimodu z krwi wynosi $6,3 \pm 2,3$ l/h, a przeciętny terminalny okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi 6-9 dni. Stężenia fingolimodu i fosforanu fingolimodu zmniejszają się jednocześnie w fazie terminalnej, dając podobne okresy półtrwania dla obu tych substancji.

Po podaniu doustnym około 81% dawki ulega powolnemu wydaleniu z moczem w postaci nieaktywnych metabolitów. Fingolimod i fosforan fingolimodu nie są wydalane z moczem w postaci niezmienionej, są natomiast głównymi składnikami leku w kale, każdy z nich w ilościach odpowiadających mniej niż 2,5% dawki. Po 34 dniach, możliwe jest odzyskanie 89% podanej dawki.

Liniowość

Stężenie fingolimodu i fosforanu fingolimodu zwiększa się w sposób proporcjonalny do dawki po wielokrotnym podawaniu dawki 0,5 mg lub dawki 1,25 mg raz na dobę.

Charakterystyka w szczególnych grupach pacjentów

Farmakokinetyka fingolimodu i fosforanu fingolimodu nie różni się u kobiet i mężczyzn, u pacjentów z różnych grup etnicznych lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego.

U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A, B i C wg Child-Pugh) nie obserwowano żadnych zmian w C_{max} fingolimodu, jednak AUC fingolimodu zwiększyło się odpowiednio o 12%, 44% i 103%. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh) C_{max} fosforanu fingolimodu zmniejszyło się o 22%, a AUC nie ulegało znaczącym zmianom. Farmakokinetyka fosforanu fingolimodu nie była oceniana u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pozorny okres półtrwania fingolimodu nie ulega zmianie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, natomiast u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest on wydłużony o około 50%.

Fingolimodu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh) (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie fingolimodem u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Doświadczenie kliniczne i dane farmakokinetyczne pochodzące od pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Gilenya u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane z badań nad przeszczepami nerek, z udziałem 7 dzieci w wieku powyżej 11 lat (badanie FTY720A0115). Porównanie tych danych z danymi uzyskanymi od zdrowych dorosłych ochotników ma ograniczoną przydatność i nie umożliwia wyciągnięcia żadnych wiążących wniosków dotyczących właściwości farmakokinetycznych fingolimodu u dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa fingolimodu w badaniach przedklinicznych oceniano u myszy, szczurów, psów i małp. Głównymi narządami docelowymi był układ limfatyczny (limfopenia i zanik tkanki limfoidalnej), płuca (przyrost masy, hipertrofia mięśni gładkich na połączeniu oskrzelowo-pęcherzykowym) oraz serce (ujemny efekt chronotropowy, wzrost ciśnienia krwi, zmiany okołonaczyniowe i zwyrodnienie mięśnia sercowego) u kilku gatunków; naczynia krwionośne (waskulopatia) tylko u szczurów po podaniu dawek 0,15 mg/kg mc. i większych w badaniu trwającym 2 lata, co stanowi około 4-krotność układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg/dobę.

Nie stwierdzono dowodów na działanie rakotwórcze w 2-letnim badaniu biologicznym na szczurach, którym podawano fingolimod doustnie w dawkach do maksymalnej tolerowanej dawki 2,5 mg/kg mc., odpowiadającej około 50-krotności wielkości układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg. Jednak w 2-letnim badaniu na myszach stwierdzono zwiększenie częstości występowania chłoniaków złośliwych przy dawkach 0,25 mg/kg mc. i większych, odpowiadających około 6-krotności wielkości układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg/dobę.

W badaniach na zwierzętach fingolimod nie miał działania mutagennego ani klastogennego.

Fingolimod nie miał wpływu na liczbę/ruchliwość plemników ani na płodność samców i samic szczura w największej testowanej dawce (10 mg/kg mc.), odpowiadającej około 150-krotności wielkości układowej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu dawki 0,5 mg/dobę.

Fingolimod miał działanie teratogenne u szczurów po podaniu dawek w wysokości 0,1 mg/kg mc. lub większych. Do najczęstszych wad wrodzonych trzewnych u płodów należał przetrwały pień tętniczy i wada przegrody komorowej. Pełna ocena działania teratogennego u królików nie była możliwa, jednak po podaniu dawek 1,5 mg/kg mc. i większych obserwowano zwiększoną śmiertelność zarodka i płodu, a po podaniu dawki 5 mg/kg mc. odnotowano zmniejszenie liczby żywych płodów oraz opóźnienia wzrostu płodów.

U szczurów przeżycie miotu pokolenia F1 było zmniejszone we wczesnym okresie poporodowym przy zastosowaniu dawek niepowodujących toksycznych działań na matkę. Jednak masa ciała, rozwój, zachowanie i płodność pokolenia F1 nie były zmienione pod wpływem leczenia fingolimodem.

Fingolimod przenikał do mleka leczonych zwierząt w okresie laktacji. Fingolimod i jego metabolity przenikały przez łożysko u ciężarnych królików.

Ocena ryzyka dla środowiska

Nie należy spodziewać się żadnego ryzyka dla środowiska w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Gilenya przez pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń kapsułki:

Magnezu stearynian
Mannitol

Otoczka kapsułki:

Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Tusz:

Szelak (E904)
Alkohol absolutny
Alkohol izopropylowy
Alkohol butylowy
Glikol propylenowy
Woda oczyszczona
Silny roztwór amoniaku
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Dimetikon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PVDC/aluminium zawierające 7, 28 lub 98 kapsulek twardych lub opakowania zbiorcze zawierające 84 (3 opakowania po 28) kapsułki twarde.
Blistry perforowane z PVC/PVDC/aluminium, podzielne na pojedyncze dawki zawierające 7x 1 kapsułka twarda.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/677/001-006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 marca.2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 listopada 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu w każdym kraju członkowskim, podmiot odpowiedzialny (MAH, ang. Marketing Authorisation Holder) powinien uzgodnić wersję materiałów edukacyjnych z właściwymi władzami krajowymi.

Podmiot odpowiedzialny (MAH) powinien zapewnić, że po rozmowach i ustaleniach z właściwymi władzami krajowymi, w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy GILENYA znajduje się w obrocie, w czasie wprowadzania produktu leczniczego do obrotu oraz po wprowadzeniu do obrotu, wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy GILENYA otrzymają pakiet z uaktualnionymi informacjami dla lekarza, zawierający następujące elementy:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Wykaz kluczowych informacji dla lekarzy, przed przepisaniem produktu leczniczego GILENYA
- Informacje o Programie Intensywnego Monitorowania wyników ciąży po narażeniu na fingolimod i Rejestrze przypadków narażenia na fingolimod podczas ciąży
- Kartę pacjenta z przypomnieniem najważniejszych informacji dotyczących leczenia

Wykaz kluczowych informacji dla lekarzy powinien zawierać:

- Wymagania dotyczące monitorowania pacjenta podczas rozpoczynania leczenia
Przed podaniem pierwszej dawki
 - Wykonać badanie EKG przed podaniem pierwszej dawki produktu leczniczego GILENYA.
 - Dokonać pomiaru ciśnienia krwi przed podaniem pierwszej dawki produktu leczniczego GILENYA.
 - Wykonać badanie czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia.
 - U pacjentów z cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie umówić konsultację okulistyczną przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym GILENYA.

Przez 6 godzin od podania pierwszej dawki

- Monitorować pacjenta przez 6 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego GILENYA w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów bradykardii, w tym co godzinę sprawdzać tętno i ciśnienie krwi. Zaleca się prowadzenie ciągłego (w czasie rzeczywistym) monitorowania za pomocą badania EKG.
- Pod koniec 6-godzinnego okresu monitorowania wykonać badanie EKG.

>6 do 8 godzin od podania pierwszej dawki

- Jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca osiągnie najmniejszą wartość od podania pierwszej dawki produktu leczniczego, przedłużyć monitorowanie częstości akcji serca o co najmniej 2 godziny lub do chwili ponownego zwiększenia częstości akcji serca.
- Zalecenie dotyczące ponownego rozpoczynania leczenia produktem leczniczym GILENYA po przerwaniu terapii

Zaleca się takie samo monitorowanie jak podczas podawania pierwszej dawki leku, gdy:

- leczenie zostało przerwane na jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia;
- leczenie zostało przerwane na ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia;
- leczenie zostało przerwane na ponad 2 tygodnie po co najmniej 1 miesiącu leczenia.

- Zalecenie dotyczące monitorowania pacjenta do następnego dnia po podaniu pierwszej dawki (lub w przypadku, gdy stosują się zalecenia dotyczące monitorowania dla pierwszej dawki leku po wznowieniu leczenia)

Należy przedłużyć monitorowanie częstości akcji serca pozostawiając pacjenta w odpowiednio wyposażonym ośrodku medycznym, co najmniej do następnego dnia i aż do ustąpienia obserwowanych objawów u pacjentów wymagających interwencji farmakologicznej podczas monitorowania związanego z rozpoczynaniem leczenia/wznawianiem leczenia. Powtórzyć monitorowanie zalecane dla pierwszej dawki po podaniu drugiej dawki produktu leczniczego GILENYA.

Należy przedłużyć monitorowanie częstości akcji serca pozostawiając pacjenta w odpowiednio wyposażonym ośrodku medycznym, co najmniej do następnego dnia i aż do ustąpienia obserwowanych objawów u pacjentów:

- Z wszelkimi przypadkami występowania bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia.
- Jeśli po 6-godzinach:
 - Częstość akcji serca <45 uderzeń na minutę.
 - Wystąpi nowy przypadek bloku przedsionkowo-komorowego stopnia co najmniej II.
 - Odstęp QTc \geq 500 msec.
- Informację, że produkt leczniczy GILENYA nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z:
 - Blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitz II lub wyższego stopnia
 - Zespołem chorego węzła zatokowego
 - Blokiem zatokowo-predsionkowym
 - Wydłużeniem QTc >470 msec (kobiety) lub >450 msec (mężczyźni)
 - Chorobą niedokrwienną serca, w tym z dusznicą bolesną
 - Chorobą naczyń mózgowych
 - Zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie
 - Zastoinową niewydolnością serca
 - Wywiadem zatrzymania krążenia
 - Ciężkim nieleczonym bezdechem sennym
 - Objawową bradykardią w wywiadzie
 - Nawracającymi omdleniami w wywiadzie
 - Niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym

Jeśli leczenie produktem leczniczym GILENYA jest brane pod uwagę u tych pacjentów, spodziewane korzyści muszą przewyższać możliwe ryzyko i należy skonsultować się z kardiologiem, aby określić najbardziej odpowiedni sposób monitorowania pacjenta, zaleca się co najmniej przedłużone monitorowanie z pozostawieniem pacjenta pod obserwacją do następnego dnia.

- Produkt leczniczy GILENYA nie jest zalecany do stosowania u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki antyarytmiczne klasy IA lub klasy III.
- Produkt leczniczy GILENYA nie jest zalecany do stosowania u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, o których wiadomo, że zmniejszają częstość akcji serca. Jeśli leczenie produktem leczniczym GILENYA jest brane pod uwagę u tych pacjentów, spodziewane korzyści muszą przewyższać możliwe ryzyko i należy skonsultować się z kardiologiem, aby pacjent mógł przejść na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca lub jeśli taka zmiana nie jest możliwa, aby określić najbardziej odpowiedni sposób monitorowania pacjenta. Zaleca się prowadzenie przynajmniej przedłużonego monitorowania z pozostawieniem pacjenta pod obserwacją do następnego dnia.

- Produkt leczniczy GILENYA zmniejsza liczbę limfocytów we krwi obwodowej. Konieczne jest oznaczenie liczby limfocytów we krwi obwodowej (morfologia krwi) przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego GILENYA, a następnie kontrolowanie liczby limfocytów podczas leczenia.
- Produkt leczniczy GILENYA może zwiększać ryzyko zakażeń. Należy opóźnić rozpoczęcie leczenia u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem aż do jego ustąpienia. Leki przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub immunosupresyjne nie powinny być jednocześnie stosowane ze względu na ryzyko addycyjnego działania tych produktów leczniczych na układ immunologiczny. Z tego samego względu, należy starannie rozważyć długotrwałe jednoczesne leczenie kortykosteroidami.
- Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania lekarzowi przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia występujących podczas leczenia produktem leczniczym GILENYA i do dwóch miesięcy po jego zakończeniu.
- Szczegółowe zalecenia dotyczące szczepień dla pacjentów rozpoczynających lub obecnie stosujących leczenie produktem leczniczym GILENYA.
- Konieczność wykonania pełnego badania okulistycznego po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia produktem GILENYA w celu wczesnego wykrycia ewentualnych zaburzeń widzenia, spowodowanych polekowym obrzękiem plamki.
- Konieczność przeprowadzenia badania okulistycznego w trakcie stosowania produktu leczniczego GILENYA u pacjentów z cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie.
- Ryzyko teratogennego działania produktu leczniczego GILENYA: konieczność zapobiegania ciąży podczas leczenia produktem leczniczym GILENYA oraz konieczność uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia. Test ten należy powtarzać w odpowiednich odstępach czasu.
- Konieczność poinformowania kobiet w wieku rozrodczym o występowaniu poważnego ryzyka dla płodu oraz o konieczności stosowania skutecznych metod zapobiegania ciąży podczas leczenia produktem leczniczym GILENYA i co najmniej przez dwa miesiące po jego zakończeniu.
- Konieczność wykonywania prób czynnościowych wątroby w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia produktem leczniczym GILENYA, a później okresowo.
- Przekazanie pacjentowi karty z przypomnieniem najważniejszych informacji dotyczących leczenia.

Karta z przypomnieniem najważniejszych informacji dotyczących leczenia powinna uwzględniać następujące kwestie:

- Informację, że u pacjenta będzie przeprowadzone badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi przed podaniem pierwszej dawki produktu leczniczego GILENYA.
- Informację, że będzie konieczne monitorowanie częstości akcji serca pacjenta przez co najmniej 6 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego GILENYA, z cogodzinnym sprawdzeniem tętna i ciśnienia krwi. Pacjenci mogą być poddani ciągłemu monitorowaniu EKG w ciągu pierwszych 6 godzin. Po 6 godzinach będzie konieczne wykonanie badania EKG, a w niektórych przypadkach pacjent będzie musiał pozostać pod obserwacją do następnego dnia.

- Konieczność powiadomienia lekarza w przypadku przerwania leczenia, ponieważ może być konieczne powtórzenie monitorowania jak po podaniu pierwszej dawki, w zależności od długości przerwy w leczeniu i czasu od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym GILENYA.
 - Konieczność natychmiastowego zgłaszania objawów (takich jak zawroty głowy, mdłości lub kołatanie serca), wskazujących na małą częstość akcji serca po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego GILENYA.
 - Produkt leczniczy GILENYA nie jest zalecany u pacjentów z chorobą serca lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, o których wiadomo, że zmniejszają częstość akcji serca. Pacjenci powinni informować każdego leczącego ich lekarza, że są leczeni produktem leczniczym GILENYA.
 - Przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia oraz konieczność natychmiastowego ich zgłaszania lekarzowi podczas leczenia produktem leczniczym GILENYA do dwóch miesięcy po jego zakończeniu.
 - Konieczność natychmiastowego zgłaszania lekarzowi objawów zaburzeń widzenia występujących podczas stosowania produktu leczniczego GILENYA oraz do dwóch miesięcy po jego odstawieniu.
 - Informację, że produkt leczniczy GILENYA ma działanie teratogenne, więc kobiety w wieku rozrodczym muszą:
 - Uzyskać negatywny wynik testu ciążowego.
 - Stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas leczenia produktem leczniczym GILENYA i przez dwa miesiące po jego zakończeniu.
 - Natychmiast zgłaszać lekarzowi każde zajście w ciążę (zamierzone lub niezamierzone) podczas leczenia produktem leczniczym GILENYA i przez dwa miesiące po jego zakończeniu.
 - Konieczność wykonywania prób czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz konieczność kontrolowania czynności wątroby w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia produktem leczniczym GILENYA, a później okresowo.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Przeprowadzenie prospektywnego badania kohortowego oceniającego częstość występowania zdarzeń niepożądanych w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów rozpoczynających leczenie produktem leczniczym GILENYA z powodu nawracająco-ustępującej postaci stwardnienia rozsianego, zgodnie z protokołem zatwierdzonym przez CHMP.	Ostateczny raport z badania do 15 grudnia 2020

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GILENYA 0,5 mg kapsułki twarde
Fingolimod

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna kapsułka zawiera 0,5 mg fingolimodu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsułek twardych
98 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

GILENYA 0,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO – OPAKOWANIE
PODRĘCZNE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GILENYA 0,5 mg kapsułki twarde
Fingolimod

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna kapsułka zawiera 0,5 mg fingolimodu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 kapsułek twardych
28 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

Otwieranie: Przyciskając mocno wypustkę 1, pociągnąć za wypustkę 2.

Tydzień
Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

GILENYA 0,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO,
ZAWIERAJĄCEGO OPAKOWANIA PODRĘCZNE (Z BLUE BOX)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GILENYA 0,5 mg kapsułki twarde
Fingolimod

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna kapsułka zawiera 0,5 mg fingolimodu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze zawierające 84 (3 opakowania po 28) kapsułki twarde.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/677/004 84 kapsułki (3 opakowania po 28)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

GILENYA 0,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE PUDEŁKO KARTONOWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO – OPAKOWANIE PODRĘCZNE (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GILENYA 0,5 mg kapsułki twarde
Fingolimod

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna kapsułka zawiera 0,5 mg fingolimodu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsułek twardej
Część składowa opakowania zbiorczego zawierającego 3 pudełka tekturowe, każde po 28 kapsułek twardej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

Otwieranie: Przyciskając mocno wypustkę 1, pociągnąć za wypustkę 2.

Tydzień
Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/677/004 84 kapsułki (3 opakowania po 28)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

GILENYA 0,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO, ZAWIERAJĄCE
BLISTRY PODZIELNE NA POJEDYNCZE DAWKI**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GILENYA 0,5 mg kapsułki twarde
Fingolimod

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna kapsułka zawiera 0,5 mg fingolimodu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 x 1 kapsułka twarda

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/677/001 7 x 1 kapsułka twarda

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

GILENYA 0,5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GILENYA 0,5 mg kapsułki twarde
Fingolimod

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY OPAKOWAŃ PODRĘCZNYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GILENYA 0,5 mg

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

3. TERMIN WAŻNOŚCI

4. NUMER SERII

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY PODZIELNE NA POJEDYNCZE DAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GILENYA 0,5 mg kapsułki twarde
Fingolimod

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

GILENYA 0,5 mg kapsułki twarde

Fingolimod

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Gilenya i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Gilenya
3. Jak przyjmować lek Gilenya
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Gilenya
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Gilenya i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Gilenya

Substancją czynną zawartą w leku Gilenya jest fingolimod.

W jakim celu stosuje się lek Gilenya

Lek Gilenya jest stosowany w leczeniu ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (SM, łac. *Sclerosis multiplex*), w szczególności u:

pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie SM
lub

pacjentów, którzy mają szybko rozwijającą się, ciężką postać SM.

Lek Gilenya nie powoduje wyleczenia z SM, ale pomaga zmniejszyć liczbę rzutów i spowalnia postęp niesprawności spowodowanej przez SM.

Co to jest stwardnienie rozsiane

SM jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), składającego się z mózgu i rdzenia kręgowego. W SM proces zapalny niszczy osłonkę nerwów (zwaną mieliną) znajdujących się w OUN, uniemożliwiając im właściwe działanie. Zjawisko to nazywa się demielinizacją.

Postać ustępująco-nawracająca SM charakteryzuje się powtarzalnymi rzutami (nawrotami) objawów ze strony układu nerwowego, odzwierciedlających proces zapalny w obrębie OUN. Objawy różnią się u pacjentów, ale zwykle obejmują zaburzenia chodzenia, drętwienie, zaburzenia widzenia lub równowagi. Objawy rzutów mogą całkowicie ustąpić, jednak niektóre zaburzenia mogą pozostać.

Jak działa lek Gilenya

Lek Gilenya pomaga chronić OUN przed atakiem układu immunologicznego, zmniejszając zdolność niektórych krwinek białych (limfocytów) do swobodnego przemieszczania się po organizmie pacjenta oraz powstrzymując je przed przenikaniem do mózgu i rdzenia kręgowego. W ten sposób lek ogranicza uszkodzenie nerwów powodujące SM.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Gilenya

Kiedy nie przyjmować leku Gilenya

- **jeśli pacjent ma zmniejszoną odpowiedź immunologiczną** (z powodu zespołu niedoboru odporności, choroby lub przyjmowania leków hamujących działanie układu odpornościowego);
- jeśli u pacjenta występuje **ciężkie czynne zakażenie lub czynne zakażenie przewlekłe**, takie jak zapalenie wątroby lub gruźlica;
- jeśli u pacjenta występuje **czynna choroba nowotworowa**;
- jeśli u pacjenta występuje **ciężka choroba wątroby**;
- **jeśli pacjent ma uczulenie** na fingolimod lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli taka sytuacja ma miejsce, **należy powiedzieć o tym lekarzowi, nie przyjmując leku Gilenya.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Gilenya należy omówić to z lekarzem:

- **jeśli u pacjenta występuje nieregularne, nieprawidłowe bicie serca**;
- **jeśli u pacjenta występują objawy małej częstości akcji serca (np. zawroty głowy, nudności i kołatania serca)**;
- **jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek problemy z sercem, niedrożne naczynie krwionośne w sercu, jeśli pacjent przeszedł zawał mięśnia sercowego, jeśli w przeszłości wystąpiło zatrzymanie serca lub jeśli pacjent cierpi na dusznicę**;
- **jeśli pacjent doznał wcześniej udaru mózgu**;
- **jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca**;
- **jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia oddychania podczas snu (bezdech senny)**;
- **jeśli pacjent został poinformowany, że zapis EKG jest u niego nieprawidłowy**;
- **jeśli pacjent przyjmuje lub ostatnio przyjmował leki na nieregularne bicie serca**, takie jak chinidyna, dizopiramid, amiodaron lub sotalol;
- **jeśli pacjent przyjmuje lub ostatnio przyjmował leki spowalniające częstość akcji serca** (takie jak leki beta-adrenolityczne, werapamil, diltiazem lub iwabradyna, digoksyna, leki hamujące cholinesterazę lub pilokarpina);
- **jeśli pacjent miał w przeszłości nagłe utraty przytomności lub omdlenia**;
- **jeśli pacjent planuje poddać się szczepieniu**;
- **jeśli pacjent nigdy nie chorował na ospę wietrzną**;
- **jeśli pacjent ma lub miał zaburzenia wzroku** lub inne objawy obrzęku w środku pola widzenia (plamce) z tyłu oka (stan zwany obrzękiem plamki, patrz niżej), zapalenie lub zakażenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka), **lub jeśli pacjent ma cukrzycę**, która może być przyczyną problemów ze wzrokiem;
- **jeśli pacjent ma problemy z wątrobą**;
- jeśli pacjent ma **wysokie ciśnienie krwi, którego nie można obniżyć za pomocą leków**;
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba **pluc** lub kaszel typowy dla osób palących.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji ma miejsce, **należy powiedzieć o tym lekarzowi przed przyjęciem leku Gilenya.**

Mała częstość akcji serca (bradykardia) i nieregularne bicie serca: na początku leczenia lek Gilenya spowalnia częstość akcji serca. W konsekwencji pacjent może odczuwać zawroty głowy, zmęczenie, silne bicie serca lub może dojść do obniżenia ciśnienia krwi. **Jeśli objawy te będą bardzo nasilone, należy poinformować o tym lekarza, ponieważ może zająć konieczność natychmiastowego leczenia.** Lek Gilenya może również powodować nieregularne bicie serca, zwłaszcza po przyjęciu pierwszej dawki. Nieregularne bicie serca zazwyczaj powraca do normy po mniej niż jednym dniu. Mała częstość akcji serca zazwyczaj powraca do normy w ciągu jednego miesiąca.

Lekarz poprosi pacjenta o pozostanie w gabinecie lekarskim lub przychodni przez co najmniej 6 godzin po przyjęciu pierwszej dawki leku Gilenya, z cogodzinnym pomiarem tętna i ciśnienia krwi, aby w razie wystąpienia działań niepożądanych, które zdarzają się na początku leczenia, można było zastosować odpowiednie leczenie. Przed pierwszą dawką leku Gilenya oraz po zakończeniu 6-godzinnej obserwacji u pacjenta zostanie wykonane badanie EKG. W tym czasie lekarz może prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca pacjenta za pomocą badania elektrokardiograficznego. Jeśli po 6 godzinach obserwacji u pacjenta zostanie stwierdzona bardzo wolna lub zmniejszająca się częstość akcji serca lub jeśli badanie EKG wykaże nieprawidłowości, może zająć potrzeba dłuższego monitorowania stanu pacjenta (przez co najmniej 2 godziny dłużej lub ewentualnie do następnego dnia), aż do ustąpienia tych objawów. Takie samo postępowanie może być zalecane, jeśli pacjent wznawia leczenie lekiem Gilenya po przerwie w leczeniu, w zależności od tego, jak długo trwała ta przerwa i jak długo pacjent przyjmował lek Gilenya przed przerwaniem leczenia.

Jeśli u pacjenta występuje nieregularne lub nieprawidłowe bicie serca, bądź czynniki ryzyka tych zdarzeń, jeśli występuje nieprawidłowy zapis EKG bądź choroba serca, lub niewydolność serca, lek Gilenya może nie być dla niego odpowiedni.

Jeśli pacjent ma w wywiadzie nagłą utratę przytomności lub spowolnienie czynności serca, lek Gilenya może w tych przypadkach nie być dla niego odpowiedni. Może zająć potrzeba konsultacji z kardiologiem (specjalistą zajmującym się sercem), który doradzi jak rozpocząć leczenie lekiem Gilenya, w tym jak prowadzić monitorowanie pacjenta w nocy.

Jeśli pacjent przyjmuje leki, które mogą zmniejszać częstość akcji serca lek Gilenya może nie być wówczas odpowiedni. Może zająć konieczność konsultacji z kardiologiem, który sprawdzi, czy pacjent może przejść na leczenie innymi lekami, które nie zmniejszają częstości akcji serca, aby umożliwić leczenie lekiem Gilenya. Jeśli taka zmiana leczenia nie będzie możliwa, kardiolog doradzi pacjentowi jak rozpocząć leczenie lekiem Gilenya, z uwzględnieniem monitorowania do następnego dnia od podania pierwszej dawki leku Gilenya.

Pacjenci, którzy nigdy nie chorowali na ospę wietrzną: Jeśli pacjent nigdy nie chorował na ospę wietrzną, lekarz sprawdzi odporność pacjenta na działanie wirusa ospy wietrznej (wirus *varicella zoster*). Jeśli pacjent nie jest chroniony przed działaniem wirusa, może wymagać podania szczepionki przed rozpoczęciem leczenia lekiem Gilenya. Jeśli taka sytuacja ma miejsce, lekarz opóźni rozpoczęcie leczenia lekiem Gilenya o jeden miesiąc po pełnym kursie szczepienia.

Zakażenia: lek Gilenya zmniejsza liczbę białych krwinek (zwłaszcza liczbę limfocytów). Białe krwinki zwalczają zakażenia. Podczas przyjmowania leku Gilenya (oraz do 2 miesięcy po zakończeniu leczenia), pacjent może łatwiej ulegać infekcjom. Wszelkie istniejące infekcje mogą się nasilić. Zakażenia mogą być ciężkie i zagrażać życiu pacjenta. Jeśli pacjent uważa, że występuje u niego zakażenie, ma gorączkę, odczuwa objawy grypy lub ból głowy, któremu towarzyszy sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności i (lub) splątanie (mogą to być objawy zapalenia opon mózgowych), powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli pacjent uważa, że jego choroba pogarsza się (np. występuje osłabienie lub zaburzenia widzenia) lub jeśli pacjent zauważy u siebie jakiegokolwiek nowe objawy, należy jak najszybciej porozmawiać z lekarzem, ponieważ mogą to być objawy rzadkiej choroby mózgu spowodowanej zakażeniem i zwanej postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). PML jest poważną chorobą, mogącą prowadzić do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu.

Obrzęk płamki: przed rozpoczęciem leczenia lekiem Gilenya lekarz może skierować na badania okulistyczne pacjentów z istniejącymi obecnie lub występującymi w przeszłości zaburzeniami widzenia lub innymi objawami obrzęku w środku pola widzenia (plamce) z tyłu oka, zapaleniem lub zakażeniem oka (zapaleniem błony naczyniowej oka) lub z cukrzycą.

Lekarz może skierować pacjenta na badania okulistyczne po 3 do 4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lekiem Gilenya.

Plamka to niewielki obszar siatkówki, znajdujący się z tyłu oka, umożliwiający wyraźne i ostre widzenie kształtów, kolorów i innych szczegółów. Lek Gilenya może powodować opuchnięcie płamki, czyli stan zwany obrzękiem płamki. Obrzęk ten zazwyczaj występuje w ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia lekiem Gilenya.

Ryzyko wystąpienia obrzęku płamki jest większe u **pacjentów z cukrzycą** lub z przebyłym zapaleniem błony naczyniowej oka. W takim przypadku lekarz zleci pacjentowi regularne badania okulistyczne w celu wykrycia obrzęku płamki.

Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk płamki, należy poinformować o tym lekarza przed wznowieniem leczenia lekiem Gilenya.

Obrzęk płamki może wywołać pewne objawy zaburzeń widzenia, takie same jak w przypadku ataku SM (zapalenia nerwu wzrokowego). Na wczesnym etapie objawy mogą w ogóle nie występować. Należy poinformować lekarza o wszelkich zmianach widzenia. Lekarz może skierować pacjenta na badania okulistyczne, zwłaszcza jeśli:

- środek pola widzenia stanie się nieostry lub zacieniony;
- w środku pola widzenia pojawi się ubytek;
- wystąpią trudności z widzeniem kolorów lub drobnych szczegółów.

Próby czynnościowe wątroby: Pacjenci z ciężkimi chorobami wątroby nie powinni przyjmować leku Gilenya. Lek Gilenya może wpływać na wyniki prób czynnościowych wątroby. Pacjent prawdopodobnie nie odczuje żadnych objawów, jednak w razie wystąpienia żółtego zabarwienia skóry lub białek oczu, nieprawidłowego ciemnego koloru moczu lub niewyjaśnionych nudności i wymiotów, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.**

Jeśli u pacjenta którykolwiek z wyżej wymienionych objawów wystąpi po rozpoczęciu leczenia lekiem Gilenya, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.**

W ciągu pierwszych dwunastu miesięcy leczenia lekarz zleci badania krwi w celu monitorowania czynności wątroby. Jeśli wyniki badań wskażą na zaburzenia czynności wątroby, leczenie lekiem Gilenya może zostać przerwane.

Wysokie ciśnienie krwi

Lekarz może regularnie sprawdzać ciśnienie krwi, ponieważ lek Gilenya powoduje niewielkie zwiększenie ciśnienia krwi.

Problemy z płucami

Lek Gilenya ma niewielki wpływ na czynność płuc. Pacjenci z ciężką chorobą płuc lub kaszlem typowym dla osób palących podlegają większemu ryzyku wystąpienia działań niepożądanych.

Liczba krwinek

Oczekiwany efekt działania leku Gilenya jest zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi. Ich liczba zazwyczaj powraca do normy w ciągu 2 miesięcy po zakończeniu leczenia. W razie potrzeby wykonania badań krwi, należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Gilenya. W przeciwnym razie lekarz może nie być w stanie zinterpretować wyników badania krwi, a w przypadku pewnych badań lekarz może zlecić pobranie większej ilości krwi niż zazwyczaj.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Gilenya, lekarz potwierdzi, czy liczba białych krwinek we krwi jest odpowiednia do rozpoczęcia leczenia i może zlecić regularne powtarzanie badań. W przypadku, gdy nie ma wystarczającej liczby białych krwinek, może być konieczne przerwanie leczenia lekiem Gilenya.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*)

U pacjentów z SM leczonych lekiem Gilenya rzadko zgłaszano występowanie choroby zwanej zespołem odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). Objawy tej choroby mogą obejmować silny ból głowy o nagłym początku, splątanie, napady drgawkowe i zmiany widzenia. Jeśli podczas leczenia lekiem Gilenya u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Rak podstawnokomórkowy (BCC)

U pacjentów z SM leczonych lekiem Gilenya zgłaszano występowanie pewnego typu raka skóry zwanego rakiem podstawnokomórkowym. W przypadku stwierdzenia na skórze wszelkich guzków (np. błyszczących guzków o zabarwieniu perłowym), plam lub otwartych owrzodzeń niegojących się w ciągu kilku tygodni należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu (mogą to być objawy BCC). Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Gilenya konieczne jest przeprowadzenie oględzin skóry pod kątem obecności wszelkich guzków na skórze. Lekarz prowadzący będzie również przeprowadzał regularne kontrole skóry podczas leczenia lekiem Gilenya. Jeśli wystąpią problemy skórne, lekarz prowadzący może skierować pacjenta do dermatologa, który po konsultacji może zdecydować o konieczności regularnych wizyt.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie ze stosowaniem leku Gilenya u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) jest ograniczone. W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza.

Dzieci i młodzież

Lek Gilenya nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie został przebadany u pacjentów z SM w wieku poniżej 18 lat.

Lek Gilenya a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować:

- **Leków hamujących lub modulujących działanie układu odpornościowego**, w tym **innych leków stosowanych w leczeniu SM**, takich jak interferon beta, octan glatirameru, natalizumab, mitoksantron, teriflunomid, fumaran dimetylu lub alemtuzumab. Nie wolno stosować leku Gilenya razem z tymi lekami, ponieważ mogłoby to nasilić wpływ na układ odpornościowy (patrz także „Kiedy nie przyjmować leku Gilenya”).
- **Kortykosteroidy**, z powodu możliwości sumowania się ich działania na układ odpornościowy.
- **Szczepionek**. Jeśli pacjent wymaga podania szczepionki, powinien najpierw skonsultować się z lekarzem. W trakcie i do 2 miesięcy po leczeniu lekiem Gilenya, pacjenci nie powinni otrzymywać pewnego rodzaju szczepionek (żywych szczepionek atenuowanych), ponieważ mogłyby one wywołać zakażenie, któremu miały zapobiec. Inne szczepionki mogą również nie być skuteczne, jeśli zostaną podane w tym okresie.
- **Leków spowalniających czynność serca** (na przykład leków beta-adrenolitycznych, takich jak atenolol). Stosowanie leku Gilenya razem z tymi lekami mogłoby nasilić wpływ na czynność serca w pierwszych dniach leczenia lekiem Gilenya.
- **Leków na nieregularne bicie serca**, takich jak chinidyna, dizopiramid, amiodaron lub sotalol. Lekarz może nie przepisać leku Gilenya pacjentom przyjmującym te leki, ponieważ jego zastosowanie mogłoby nasilić wpływ na nieregularne bicie serca.
- **Innych leków**:
 - inhibitory proteazy, leki przeciwinfekcyjne, takie jak ketokonazole, azolowe leki przeciugrzybicze, klarytromycyna lub telitromycyna.
 - karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital, fenytoina, efawirenz lub preparaty dziurawca (możliwe ryzyko zmniejszonej skuteczności).

Ciąża i karmienie piersią

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Gilenya lekarz może poprosić o wykonanie testu ciążowego w celu upewnienia się, że pacjentka nie jest w ciąży. Należy unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku Gilenya oraz w ciągu dwóch miesięcy po zakończeniu leczenia, ponieważ istnieje ryzyko uszkodzenia płodu. Należy porozmawiać z lekarzem o skutecznych metodach kontroli urodzeń, które należy stosować podczas leczenia i przez 2 miesiące po jego zakończeniu.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Gilenya, należy natychmiast przerwać przyjmowanie leku i powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz wraz z pacjentką zdecydują jakie rozwiązanie jest najlepsze dla pacjentki i dla dziecka.

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Gilenya. Lek Gilenya może przenikać do mleka kobiecego, stwarzając ryzyko ciężkich działań niepożądanych u dziecka.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lekarz poinformuje pacjenta, czy jego choroba umożliwia mu bezpieczne prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn. Nie należy spodziewać się, by lek Gilenya miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Jednakże na początku leczenia pacjent musi pozostać w gabinecie lekarskim lub w przychodni przez 6 godzin po przyjęciu pierwszej dawki leku Gilenya. W tym czasie oraz potencjalnie po nim, może być zaburzona zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

3. Jak przyjmować lek Gilenya

Leczenie lekiem Gilenya będzie nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dawkowanie to jedna kapsułka na dobę. Lek Gilenya należy przyjmować raz na dobę, popijając szklanką wody. Lek Gilenya można przyjmować z posiłkiem lub bez.

Przyjmowanie leku Gilenya o tej samej porze każdego dnia ułatwi pamiętanie o zażyciu leku.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

Lekarz może zmienić leczenie bezpośrednio z interferonu-beta, octanu glatirameru lub fumaranu dimetylu na lek Gilenya, jeśli nie ma żadnych objawów nieprawidłowości, spowodowanych przez wcześniejsze leczenie. Lekarz może zlecić badanie krwi w celu wykluczenia tych nieprawidłowości. Po przerwaniu leczenia natalizumabem, może być konieczne odczekanie 2 do 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia lekiem Gilenya. W przypadku zmiany leczenia z teriflunomidu lekarz może doradzić pacjentowi odczekanie pewnego czasu lub przejście procedury przyspieszonej eliminacji leku. Pacjenci leczeni wcześniej alemtuzumabem wymagają starannej oceny i omówienia swojej sytuacji z lekarzem, przed podjęciem decyzji, czy lek Gilenya jest dla nich odpowiedni.

W razie pytań o czas trwania leczenia lekiem Gilenya, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Gilenya

Jeśli pacjent przyjął zbyt dużą dawkę leku, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Gilenya

Jeśli pacjent przyjmuje lek Gilenya krócej niż przez 1 miesiąc i zapomniał przyjąć 1 dawki przez cały dzień, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem następnej dawki. Lekarz może zdecydować o zatrzymaniu pacjenta na obserwacji podczas przyjmowania następnej dawki.

Jeśli pacjent przyjmuje lek Gilenya przez co najmniej 1 miesiąc i zapomniał przyjmować lek przez ponad 2 tygodnie, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem następnej dawki. Lekarz może zdecydować o zatrzymaniu pacjenta na obserwacji podczas przyjmowania następnej dawki. Jednak, jeśli pacjent zapomniał przyjmować lek przez okres do 2 tygodni, może przyjąć następną dawkę zgodnie z planem.

Nigdy nie stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Gilenya

Nie należy przerywać leczenia lekiem Gilenya ani zmieniać dawkowania bez wcześniejszego porozumienia z lekarzem.

Lek Gilenya utrzymuje się w organizmie maksymalnie przez 2 miesiące po przerwaniu leczenia. W tym czasie liczba białych krwinek (liczba limfocytów) może również być zmniejszona i mogą nadal występować działania niepożądane opisane w tej ulotce. Po przerwaniu leczenia lekiem Gilenya należy odczekać 6-8 tygodni przed rozpoczęciem nowego leczenia SM.

U pacjentów wznawiających leczenie lekiem Gilenya po ponad 2 tygodniach od zaprzestania przyjmowania leku, może ponownie wystąpić działanie na częstość akcji serca, obserwowane zazwyczaj po rozpoczęciu leczenia po raz pierwszy i konieczne będzie monitorowanie stanu pacjenta w gabinecie lekarskim lub przychodni z powodu wznowienia leczenia. Nie należy wznawiać leczenia produktem leczniczym Gilenya po przerwie trwającej ponad dwa tygodnie bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być lub mogą stać się ciężkie

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10):

- Kaszel z odkrztuszaniem, nieokreślone przykre uczucie w klatce piersiowej, gorączka (objawy zaburzeń płuc)
- Zakażenie herpeswirusami (półpasiec lub opryszczka) z takimi objawami jak pęcherze, uczucie pieczenia, swędzenia lub ból skóry, zazwyczaj powyżej górnej części ciała lub twarzy. Innymi objawami może być gorączka i osłabienie na wczesnym etapie zakażenia, a następnie drętwienie, swędzenie lub czerwone plamy z ciężkim bólem
- Wolne bicie serca (bradykardia), nieregularne bicie serca
- Typ raka skóry zwany rakiem podstawnokomórkowym (BCC), który często występuje w postaci perłowego guzka, chociaż może również mieć inny wygląd

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100):

- Zapalenie płuc z takimi objawami jak gorączka, kaszel, trudności w oddychaniu
- Obrzęk płamki (opuchlizna w środku pola widzenia w siatkówce, z tyłu oka) z takimi objawami jak cienie lub ubytki w środku pola widzenia, nieostre widzenie, trudności w postrzeganiu kolorów i szczegółów
- Zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub powstawania siniaków

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000):

- Stan zwany zespołem tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*). Objawami mogą obejmować nagły, ciężki ból głowy, splątanie, napady padaczki i (lub) zaburzenia widzenia
- Chłoniak (rodzaj raka obejmującego układ chłonny)

Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10 000):

- Nieprawidłowości w zapisie badania EKG (inwersja załamka T)

Pojedyncze przypadki:

- Zakażenia kryptokokowe (rodzaj zakażeń grzybiczych), w tym kryptokokowe zapalenie opon mózgowych z takimi objawami jak ból głowy, któremu towarzyszy sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności i (lub) splątanie.

Częstość nieznana (częstość nie może zostać oszacowana na podstawie dostępnych danych):

- Reakcje alergiczne, w tym objawy wysypki lub swędzącej pokrzywki, obrzęk warg, języka lub twarzy, których wystąpienie jest bardziej prawdopodobne w dniu rozpoczęcia leczenia lekiem Gilenya.
- Ryzyko rzadkiego zakażenia mózgu zwanego postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). Objawy PML mogą być podobne do nawrotu SM. Mogą również wystąpić objawy, których pacjent sam nie będzie świadomy, takie jak zmiany nastroju lub zachowania, chwilowe braki pamięci, trudności z mówieniem i porozumiewaniem się, które powinien ocenić lekarz, aby wykluczyć PML. Dlatego, jeśli pacjent uważa, że występujące u niego SM nasila się lub jeśli pacjent lub bliscy pacjenta zauważą jakiegokolwiek nowe bądź nietypowe objawy, bardzo ważne jest, by jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.
- Guz związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8 (mięśak Kaposiego)

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z tych działań, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.**

Inne działania niepożądane

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10):

- Zakażenie wirusem grypy z takimi objawami jak zmęczenie, dreszcze, ból gardła, bóle stawów lub mięśni, gorączka
- Uczucie ucisku lub bólu policzków i czoła (zapalenie zatok)
- Ból głowy
- Biegunka
- Ból pleców
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych w badaniach krwi
- Kaszel

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10):

- Zakażenia grzybicze skóry (grzybica wywołana przez dermatofity) (łupież pstry)
- Zawroty głowy
- Silny ból głowy, któremu często towarzyszą nudności, wymioty i wrażliwość na światło (objawy migreny)
- Mała liczba białych krwinek (limfocyty, leukocyty)
- Osłabienie
- Swędząca, czerwona, piekąca wysypka (wyprysk)
- Świąd
- Wzrost stężenia tłuszczów (triglicerydów) we krwi
- Łysienie
- Duszności
- Depresja
- Nieostre widzenie (patrz także punkt dotyczący obrzęku płamki pod hasłem “Niektóre działania niepożądane mogą być lub stać się ciężkie”)
- Nadeiśnienie (lek Gilenya może powodować łagodny wzrost ciśnienia krwi)
- Mała liczba białych ciałek krwi (limfopenia, leukopenia)
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności płuc

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100):

- Mała liczba białych krwinek (neutrofile)
- Nastroj depresyjny
- Nudności

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000):

- Zaburzenia naczyń krwionośnych
- Zaburzenia układu nerwowego
- Rak układu chłonnego (chłoniak)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Obrzęki obwodowe

Jeśli którykolwiek z tych objawów występuje z dużym nasileniem, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Gilenya

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym oraz blistrze po „Termin ważności (EXP)” / „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Nie używać leków z opakowań, które są zniszczone lub noszą ślady otwarcia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Gilenya

- Substancją czynną leku jest fingolimod. Każda kapsułka zawiera 0,5 mg fingolimodu (w postaci chlorowodoru).
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń kapsuлки: stearynian magnezu, mannitol
Otoczka kapsuлки: żółty tlenek żelaza (E172), dwutlenek tytanu (E171), żelatyna
Tusz: szelak (E904), alkohol absolutny, alkohol izopropylowy, alkohol butylowy, glikol propylenowy, woda oczyszczona, silny roztwór amoniaku, wodorotlenek potasu, czarny tlenek żelaza (E172), żółty tlenek żelaza (E172), dwutlenek tytanu (E171), dimetikon

Jak wygląda lek Gilenya i co zawiera opakowanie

Kapsułki twarde Gilenya 0,5 mg składają się z dwóch cylindrycznych części: białej nieprzezroczystej części wewnętrznej i jasnożółtej nieprzezroczystej części zewnętrznej. Na części zewnętrznej znajduje się czarny nadruk „FTY0.5mg”, a na części wewnętrznej dwie opaski wydrukowane żółtym tuszem.

Lek Gilenya jest dostępny w opakowaniach po 7, 28 lub 98 kapsułek lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 84 kapsułki (3 opakowania po 28 kapsułek). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

ANEKS IV

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji fingolimod, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Łącznie zgłoszono 305 przypadków małopłytkowości (180 ciężkich i 125 niezakwalifikowanych jako ciężkie), a 80 przypadków (41 ciężkich i 39 niezakwalifikowanych jako ciężkie) zgłoszono w okresie objętym raportem. Spośród wszystkich zgłoszonych 180 ciężkich przypadków małopłytkowości podmiot odpowiedzialny zidentyfikował 31 przypadków stopnia 4 wśród tych, dla których podano wartości laboratoryjne. Łącznie zgłoszono 24 przypadki pozytywnego wyniku odstawienia bodźca, w tym 5 nowych przypadków w okresie uwzględnionym w tym raporcie. Łącznie zgłoszono 4 przypadki ponownej stymulacji bodźcem.

Zgłoszono 3 przypadki mięsaka Kaposiego łącznie w okresie 16 miesięcy, 15 miesięcy i 3,5 roku od rozpoczęcia leczenia fingolimodem. Kolejny przypadek zgłoszono również w wyniku przeglądu piśmiennictwa po zamknięciu danych do tego raportu PSUR dotyczącego leczenia fingolimodem. Wszystkie 4 przypadki zostały potwierdzone w biopsji i miały miejsce po upływie >1 roku (16 miesięcy, 15 miesięcy, 3,5 roku i 4 lata) od rozpoczęcia leczenia fingolimodem, przy braku stosowania leku immunosupresyjnego w wywiadzie, ujemnym wyniku badań serologicznych w kierunku HIV. W tych 4 przypadkach nie zgłoszono innych czynników etiologicznych pozwalających wyjaśnić wystąpienie mięsaka Kaposiego, z wyjątkiem narażenia na fingolimod. Nawet, jeśli czas do wystąpienia zdarzenia jest krótki, chronologia zdarzeń jest zgodna z występowaniem związku pomiędzy mięsakiem Kaposiego a leczeniem fingolimodem. Ważne jest rozważenie przekazania tej informacji osobom z fachowego personelu medycznego, aby umożliwić im prawidłowe monitorowanie pacjentów otrzymujących terapię fingolimodem. 4 przypadki mięsaka Kaposiego już są sygnałem, a mięsak Kaposiego należy uwzględnić w ChPL.

Dlatego, uwzględniając dane przedstawione w ocenionym raporcie PSUR komitet PRAC uznał, że zmiany w informacji o produktach leczniczych zawierających fingolimod są uzasadnione.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji fingolimod komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną fingolimod pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.