

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gilenya 0,25 mg capsule

Gilenya 0,5 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Gilenya 0,25 mg capsule

Fiecare capsulă de 0,25 mg conține fingolimod 0,25 mg (sub formă de clorhidrat).

Gilenya 0,5 mg capsule

Fiecare capsulă de 0,5 mg conține fingolimod 0,5 mg (sub formă de clorhidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Gilenya 0,25 mg capsulă

Capsulă de 16 mm cu capac și corp opac, de culoare alb-sidef, cu inscripționare „FTY 0,25mg” cu cerneală neagră, pe capac și o dungă radială inscripționată pe corp, cu cerneală neagră.

Gilenya 0,5 mg capsulă

Capsulă de 16 mm cu capac opac, de culoare galben intens, și cu corp opac alb; inscripționare „FTY0,5mg”, cu cerneală neagră, pe capac și două dungi radiale inscripționate pe corp, cu cerneală galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Gilenya este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă-remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste:

- Pacienți cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin un tratament de modificare a bolii (pentru excepții și informații privind perioadele de eliminare completă, vezi pct. 4.4 și 5.1).
- sau
- Pacienți cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluție rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an și 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creștere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu cel mai recent RMN.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

Doze

La adulți, doza recomandată de fingolimod este de o capsulă 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

La pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:

- Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală ≤ 40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi.
- Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală > 40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Pacienții copii și adolescenți care încep tratamentul cu administrarea de capsule de 0,25 mg și ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la utilizarea de capsule de 0,5 mg.

Când se face trecerea de la doza zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceleiași urmăririi ca la inițierea tratamentului.

Se recomandă aceeași urmărire după administrarea primei doze ca și în cazul inițierii tratamentului când acesta este întrerupt pentru

- 1 zi sau mai mult în primele 2 săptămâni de tratament.
- Mai mult de 7 zile în timpul săptămânilor 3 și 4 de tratament.
- Mai mult de 2 săptămâni după o lună de tratament.

Dacă perioada de întrerupere a tratamentului este mai scurtă decât cele menționate mai sus, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare conform schemei de tratament (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Gilenya trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă, din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Fingolimod nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală în cadrul studiilor pivot privind scleroza multiplă. Pe baza studiilor farmacologice clinice, nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la severă.

Insuficiență hepatică

Gilenya nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.3). Deși nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, trebuie procedat cu precauție când se începe tratamentul la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea fingolimod la copii cu vârsta sub 10 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Există date foarte limitate disponibile la copiii cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Mod de administrare

Acest medicament este pentru administrare orală.

Gilenya poate fi luat cu sau fără alimente.

Capsulele trebuie înghițite întotdeauna intacte, fără a fi deschise.

4.3 Contraindicații

- Sindrom imunodeficientar.
- Pacienți cu risc crescut de infecții oportuniste, inclusiv pacienți imunocompromiși (inclusiv cei cărora li se administrează în prezent terapii imunosupresoare sau cei imunocompromiși de terapiile anterioare).
- Infecții active severe, infecții cronice active (hepatită, tuberculoză).
- Neoplazii active.
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
- Pacienți care în ultimele 6 luni au avut infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitor (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă clasa III/IV New York Heart Association (NYHA) (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmice cu medicamente antiaritmice de clasa Ia sau III (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu bloc AV Mobitz II de gradul doi sau trei, sindromul sinusului bolnav sau care nu au pacemaker (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu interval QTc la momentul inițial ≥ 500 msec (vezi pct. 4.4).
- În timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Bradiaritmie

Începerea tratamentului duce la diminuarea tranzitorie a frecvenței cardiace și poate fi asociată și cu întârzieri ale conducerii atrioventriculare, inclusiv raportări izolate de bloc AV complet tranzitoriu, cu remitere spontană (vezi pct. 4.8 și 5.1).

După administrarea primei doze, scăderea frecvenței cardiace începe în interval de o oră și atinge valoarea maximă în 6 ore. Efectul de după administrarea dozei persistă în decursul următoarelor zile, deși, de regulă, este mai ușor și, de regulă, dispăre în următoarele săptămâni. În cazul administrării continue, frecvența cardiacă medie revine spre valoarea inițială în interval de o lună. Cu toate acestea, este posibil ca la unii pacienți frecvența cardiacă să nu revină la valoarea inițială până la sfârșitul primei luni de tratament. Tulburările de conducere au fost, în general, tranzitorii și asimptomatice. De obicei, acestea nu necesită tratament și se remit în primele 24 de ore de tratament. Dacă este necesar, scăderea frecvenței cardiace indusă de fingolimod este reversibilă prin administrarea parenterală de doze de atropină sau isoprenalină.

Tuturor pacienților trebuie să li se efectueze un ECG și să li se măsoare tensiunea arterială înaintea administrării primei doze de Gilenya și la 6 ore după aceasta. Toți pacienții trebuie ținuți sub observație o perioadă de 6 ore pentru depistarea semnelor și simptomelor bradicardiei, cu măsurarea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a ECG-ului în această perioadă de 6 ore.

Atunci când pacienții trec de la administrarea zilnică a dozei de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, se recomandă aceleași măsuri de precauție ca la administrarea primei doze.

În cazul în care apar simptome asociate bradiaritmiei după administrarea dozei, trebuie început tratamentul adecvat afecțiunii și trebuie continuată urmărirea pacientului până la remiterea simptomelor. Dacă un pacient necesită tratament medicamentos în timpul urmării după administrarea primei doze, trebuie instituită monitorizare peste noapte într-o unitate medicală și urmărirea după administrarea primei doze trebuie repetată după administrarea celei de-a doua doze de Gilenya.

Dacă frecvența cardiacă la 6 ore atinge valoarea cea mai mică de la administrarea primei doze (sugerând faptul că este posibil ca efectul farmacodinamic maxim asupra cordului să nu fie încă vizibil), urmărirea trebuie prelungită cu minim 2 ore și până când frecvența cardiacă crește din nou. În plus, dacă, după 6 ore, frecvența cardiacă este <45 bpm la adulți, <55 bpm la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste sau <60 bpm la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și sub 12 ani sau ECG-ul indică un nou debut de bloc AV de gradul doi sau un grad mai mare sau un interval QTc \geq 500 msec, trebuie să se prelungească urmărirea (cel puțin monitorizare peste noapte) până la rezolvarea simptomelor. De asemenea, apariția în orice moment a oricărui bloc AV de gradul III trebuie să ducă la prelungirea urmării (cel puțin monitorizare peste noapte).

Efectele asupra frecvenței cardiace și conducerii atrioventriculare pot apărea la reluarea tratamentului cu fingolimod în funcție de durata întreruperii și perioada scursă de la inițierea tratamentului. Se recomandă aceeași monitorizare după administrarea primei doze ca și în cazul inițierii tratamentului când acesta este întrerupt (vezi pct. 4.2).

Au fost raportate cazuri foarte rare de inversare a undei T la pacienții adulți tratați cu fingolimod. În cazul inversării undei T, medicul prescriptor trebuie să se asigure că nu există semne sau simptome asociate ischemiei miocardice. Dacă se suspectează ischemia miocardică, se recomandă consultarea unui medic cardiolog.

Din cauza riscului apariției de tulburări grave ale frecvenței cardiace sau bradicardie semnificativă, Gilenya nu trebuie administrat la pacienții cu bloc cardiac sino-atrial, antecedente de bradicardie simptomatică, sincopă recurentă sau stop cardiac sau la pacienții cu prelungire semnificativă a QT (QTc >470 msec [pacienți adulți, de sex feminin], QTc >460 msec [pacienți copii și adolescenți, de sex feminin] sau >450 msec [pacienți adulți, adolescenți și copii, de sex masculin]), hipertensiune arterială necontrolată sau apnee nocturnă severă (vezi și pct. 4.3). La acești pacienți, tratamentul cu Gilenya trebuie avut în vedere numai dacă beneficiile anticipate depășesc posibilele riscuri. Dacă tratamentul este luat în considerare la acești pacienți trebuie cerut sfatul unui cardiolog înainte de începerea tratamentului, pentru a stabili supravegherea optimă. Se recomandă urmărirea prelungită, cel puțin peste noapte, pentru începerea tratamentului (vezi și pct. 4.5).

Fingolimod nu a fost studiat la pacienți cu aritmii care necesită tratament cu medicamente antiaritmice clasa Ia (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol). Medicamentele antiaritmice clasa Ia și clasa III au fost asociate cu cazuri de aritmie tip torsada vârfurilor la pacienții cu bradicardie (vezi pct. 4.3).

Experiența referitoare la utilizarea Gilenya este limitată la pacienți cărora li s-a administrat terapie concomitentă cu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu care scad frecvența cardiacă (cum sunt verapamil sau diltiazem) sau alte substanțe care pot încetini frecvența cardiacă (de exemplu, ivabradină, digoxină, medicamente anticolinesterazice sau pilocarpină). Deoarece inițierea tratamentului cu fingolimod este asociată și cu încetinirea frecvenței cardiace (vezi și pct. 4.8 Bradiaritmia), administrarea concomitentă a acestor substanțe în timpul inițierii tratamentului poate fi asociată cu bradicardie severă și bloc cardiac. Din cauza efectului suplimentar posibil asupra frecvenței cardiace, tratamentul cu Gilenya nu trebuie inițiat la pacienții cărora li se administrează concomitent aceste substanțe (vezi și pct. 4.5). La acești pacienți, trebuie avut în vedere tratamentul cu Gilenya numai dacă beneficiile anticipate depășesc posibilele riscuri. Dacă este avut în vedere tratamentul cu Gilenya, trebuie solicitat sfatul medicului cardiolog privind trecerea la terapia cu medicamente care nu încetinesc frecvența cardiacă înainte de începerea tratamentului. Dacă nu poate fi întreruptă administrarea unui tratament care scade frecvența cardiacă, trebuie solicitat sfatul medicului cardiolog, pentru a stabili monitorizarea la administrarea primei doze, recomandându-se prelungirea monitorizării, cel puțin peste noapte (vezi și pct. 4.5).

Interval QT

În cadrul unui studiu aprofundat privind intervalul QT, în cazul administrării de doze de 1,25 sau 2,5 mg de fingolimod, la starea de echilibru, în condițiile în care era încă prezent un efect cronotrop negativ al fingolimod, tratamentul cu fingolimod a dus la o prelungire a QTcI, cu limita superioară a intervalului de încredere de $90\% \leq 13,0$ ms. Nu există nicio relație de răspuns între doza administrată sau expunerea la fingolimod și prelungirea QTcI. Nu există niciun semnal uniform privind incidența crescută a valorilor minime extreme ale QTcI, fie valoarea absolută, fie valori modificate față de valoarea inițială, asociată cu tratamentul cu fingolimod.

Relevanța clinică a acestei descoperiri este necunoscută. În cadrul studiilor privind scleroza multiplă, nu au fost observate efecte clinic relevante privind prelungirea intervalului QTc, dar nu au fost incluși în aceste studii clinice pacienți care prezentau risc de prelungire a intervalului QT.

Medicamentele care pot prelungi intervalul QTc trebuie evitate la pacienți cu factori de risc relevanți, de exemplu hipokaliemie sau interval QT prelungit congenital.

Efecte imunosupresoare

Fingolimod are un efect imunosupresor care predispune pacienții la un risc de apariție a infecțiilor, inclusiv infecții oportuniste care pot fi letale, și crește riscul dezvoltării limfoamelor și altor neoplazii, mai ales cutanate. Medicii trebuie să monitorizeze cu atenție pacienții, mai ales pe cei cu boli concomitente sau factori cunoscuți de risc, spre exemplu, terapie imunosupresoare anterioară. Dacă se suspectează existența acestui risc, medicul trebuie să aibă în vedere, de la caz la caz, întreruperea tratamentului (vezi și pct. 4.4 „Infecții” și „Neoplazii cutanate” și pct. 4.8 „Limfoame”).

Infecții

Un efect farmacodinamic esențial al fingolimod este scăderea numărului de limfocite periferice, dependent de doză, la 20-30% dintre valorile inițiale. Acesta este cauzat de sechestrarea reversibilă a limfocitelor în țesuturile limfoide (vezi pct. 5.1).

Înainte de începerea tratamentului cu Gilenya, trebuie obținută o hemoleucogramă (HLG) (vechime de cel mult 6 luni sau după întreruperea tratamentului anterior). Pe perioada tratamentului se recomandă evaluări periodice ale HLG, în luna 3 și cel puțin anual după aceea, dar și în cazul apariției semnelor de infecție. Dacă se obțin valori $<0,2 \times 10^9/l$ la numărarea limfocitelor, acestea trebuie să ducă la întreruperea tratamentului până la normalizarea valorilor, deoarece, în studiile clinice, tratamentul cu fingolimod a fost întrerupt la pacienți cu număr absolut de limfocite $<0,2 \times 10^9/l$.

Începerea tratamentului cu Gilenya trebuie amânată la pacienții cu infecții active severe până la rezolvarea acestora.

Efectele Gilenya asupra sistemului imunitar pot crește riscul de apariție al infecțiilor, inclusiv infecții oportuniste (vezi pct. 4.8). Trebuie utilizate strategii de diagnostic și terapeutice eficiente la pacienții cu simptome de infecție în timpul tratamentului. Când se evaluează un pacient cu suspiciune de infecție care poate fi gravă, trebuie avută în vedere trimiterea acestuia la un medic cu experiență în tratarea infecțiilor. În timpul tratamentului, pacienții trebuie instruiți să informeze prompt medicului de apariția simptomelor de infecție.

Dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, trebuie avute în vedere întreruperea tratamentului cu Gilenya și reevaluarea raportului beneficiu-risc înainte de reluarea tratamentului.

Eliminarea fingolimodului după întreruperea tratamentului poate dura până la două luni și, prin urmare, vigilența pentru depistarea infecției trebuie continuată pe parcursul acestei perioade. Pacienții trebuie instruiți să raporteze simptomele de infecție timp de până la 2 luni după întreruperea tratamentului cu fingolimod.

Infecție cu virusul herpes

La administrarea Gilenya, în orice moment al tratamentului, au apărut cazuri grave, cu potențial letal, și uneori letale de encefalită, meningită sau meningoencefalită cauzate de virusul herpes sau varicela zoster. Dacă apar encefalita, meningita sau meningoencefalita, administrarea Gilenya trebuie întreruptă și trebuie administrat tratament adecvat pentru infecția respectivă.

Pacienților trebuie să li se evalueze imunitatea la varicelă (vărsat de vânt) înainte de începerea tratamentului cu Gilenya. Se recomandă ca pacienții care nu au antecedente de vărsat de vânt confirmate de un profesionist din domeniul sănătății sau documentație care să ateste efectuarea schemei complete de vaccinare cu vaccin pentru varicelă să fie supuși testării pentru detectarea anticorpilor la virusul Varicelă zoster (VVZ) înainte de începerea tratamentului cu fingolimod. La pacienții cu rezultat negativ la testul anticorpilor, se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin pentru varicelă, înainte de începerea tratamentului cu Gilenya (vezi pct. 4.8). Inițierea tratamentului cu fingolimod trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se asigura instalarea efectului complet al vaccinării.

Meningită criptococică

Au fost raportate cazuri de meningită criptococică (o infecție fungică), uneori letală, în experiența de după punerea pe piață, după aproximativ 2-3 ani de tratament, deși nu se cunoaște o relație exactă cu durata tratamentului (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă simptome și semne ale meningitei criptococice (de exemplu, cefalee însoțită de modificări psihice, cum sunt confuzie, halucinații și/sau modificări ale personalității) trebuie să fie supuși unei prompte evaluări în scopul diagnosticării. Dacă se stabilește diagnosticul de meningită criptococică, trebuie întreruptă administrarea fingolimod și trebuie inițiat tratament adecvat. Trebuie efectuată o examinare multidisciplinară (și anume, de către un medic specialist în boli infecțioase) dacă este necesară reinițierea administrării fingolimod.

Eliminarea fingolimod după întreruperea tratamentului poate dura până la două luni, și de aceea, vigilența cu privire la posibilitatea apariției infecției trebuie continuată pe întreaga perioadă. Pacienții trebuie instruiți să raporteze simptomele de infecție timp de până la 2 luni de la întreruperea tratamentului cu fingolimod.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

După obținerea autorizației de punere pe piață, la administrarea tratamentului cu fingolimod, a fost raportată apariția leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP) (vezi pct. 4.8). LMP este o infecție oportunistă cauzată de virusul John Cunningham (JCV), care poate fi letală sau poate determina handicap sever. Cazurile de LMP au apărut după aproximativ 2-3 ani de tratament în monoterapie, fără o expunere anterioară la natalizumab. Deși riscul estimat pare să crească odată cu creșterea expunerii cumulate în timp, nu se cunoaște o relație exactă cu durata tratamentului. Alte cazuri de LMP au apărut la pacienții tratați anterior cu natalizumab, cunoscându-se faptul că natalizumabul este asociat cu apariția LMP. LMP poate apărea numai în prezența unei infecții cu JCV. Dacă se fac teste pentru depistarea JCV, trebuie avut în vedere faptul că influența limfopeniei asupra acurateții testării pentru detectarea anticorpilor anti-JCV nu a fost studiată la pacienții tratați cu fingolimod. De asemenea, trebuie avut în vedere faptul că un rezultat negativ la testul pentru detectarea anticorpilor anti-JCV nu exclude posibilitatea unei infectări ulterioare cu JCV. Înainte de începerea tratamentului cu fingolimod, trebuie să fie disponibil rezultatul unei examinări RMN (de obicei, nu mai vechi de 3 luni), care va fi utilizat ca punct de referință. Modificările RMN pot fi observate înainte de apariția semnelor sau simptomelor clinice. În timpul efectuării examinării RMN de rutină (în conformitate cu recomandările naționale și locale), medicii trebuie să fie atenți pentru a depista leziuni care să sugereze prezența LMP. Examenul RMN poate fi considerat parte din strategia de vigilență sporită la pacienții considerați a prezenta risc crescut de apariție a LMP. La pacienții tratați cu fingolimod, au fost raportate cazuri de LMP asimptomatice, depistate pe baza rezultatelor examenului RMN, precum și prezența ADN JCV în lichidul cefalorahidian. Dacă se suspicionează LMP, trebuie efectuată imediat o examinare RMN pentru diagnosticare și trebuie suspendat tratamentul cu fingolimod, până când diagnosticul LMP este exclus.

Infecție cu papiloma virus

Infecția cu papiloma virus (HPV), inclusiv papiloame, displazie, negi și neoplazie asociată cu HPV, a fost raportată pe durata tratamentului cu fingolimod, în contextul de după punerea pe piață. Date fiind proprietățile imunosupresoare ale fingolimod, înainte de inițierea tratamentului cu fingolimod, trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva HPV, urmându-se recomandările privind vaccinarea. Conform protocolului medical standard, se recomandă un screening pentru neoplazii, inclusiv efectuarea testului Papanicolau.

Edemul macular

Edemul macular, cu sau fără simptome vizuale, a fost raportat la 0,5% dintre pacienții tratați cu fingolimod 0,5 mg, apărând mai ales în primele 3-4 luni de tratament (vezi pct. 4.8). Ca urmare, se recomandă o evaluare oftalmologică la 3-4 luni de la inițierea tratamentului. Dacă pacienții raportează tulburări de vedere în orice moment pe durata tratamentului, trebuie efectuată o examinare a fundului de ochi, inclusiv a maculei.

Pacienții cu antecedente de uveită și pacienții cu diabet zaharat prezintă un risc crescut de apariție a edemului macular (vezi pct. 4.8). Fingolimod nu a fost studiat la pacienții cu scleroză multiplă care au și diabet zaharat. Se recomandă ca pacienții cu scleroză multiplă și diabet zaharat sau cu antecedente de uveită să fie evaluați oftalmologic anterior începerii tratamentului și să fie evaluați ulterior în timpul tratamentului.

Nu a fost evaluată continuarea tratamentului la pacienții cu edem macular. Se recomandă ca tratamentul să fie întrerupt dacă pacientul prezintă edem macular. Decizia de a relua tratamentul cu Gilenya după remiterea edemului macular trebuie să aibă în vedere posibilele beneficii și riscuri pentru fiecare pacient în parte.

Afectare hepatică

La pacienții cu scleroză multiplă tratați cu fingolimod, au fost raportate valori crescute ale enzimelor hepatice, mai ales ale alaninaminotransaminazei (ALT), dar și ale gama glutamil transferazei (GGT) și aspartataminotransaminazei (AST). Au fost raportate și unele cazuri de insuficiență hepatică acută, care necesită transplant renal, și afectare hepatică clinic semnificativă. Semnele afectării hepatice, inclusiv valori plasmatiche mult crescute ale enzimelor hepatice și hiperbilirubinemie totală, au apărut la un interval de numai zece zile de la prima doză și au fost, de asemenea, raportate, după utilizare prelungită. În cadrul studiilor clinice, au avut loc creșteri de 3 ori sau mai mult peste limita superioară a valorilor normale (LSN) ale ALT la 8,0% dintre pacienții adulți tratați cu fingolimod 0,5 mg, comparativ cu 1,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Creșterile de 5 ori ale LSN au apărut la 1,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat fingolimod și la 0,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În cadrul studiilor clinice, tratamentul cu fingolimod a fost întrerupt dacă creșterea a depășit valori de 5 ori mai mari decât LSN. Recurența creșterilor valorilor transaminazelor hepatice a apărut la reluarea tratamentului la unii pacienți, susținând o relație între acestea și fingolimod. În cadrul studiilor clinice, creșterile valorilor transaminazelor au apărut în orice moment în timpul tratamentului, deși majoritatea au apărut în primele 12 luni. Valorile transaminazelor plasmatiche au revenit la normal în aproximativ 2 luni de la întreruperea tratamentului cu fingolimod.

Fingolimod nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni hepatice severe preexistente (Child-Pugh clasa C) și nu trebuie utilizat la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Din cauza proprietăților imunosupresoare ale fingolimod, începerea tratamentului trebuie amânată la pacienții cu hepatită virală activă, până la remiterea acesteia.

Trebuie să fie disponibile valori recente (adică din ultimele 6 luni) ale transaminazelor și bilirubinei, înainte de începerea tratamentului. În absența simptomelor clinice, trebuie monitorizate valorile plasmatiche ale transaminazelor hepatice și valorile plasmatiche ale bilirubinei în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 de tratament și, ulterior, periodic, până la 2 luni de la întreruperea administrării Gilenya. În absența simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt mai mari de 3, dar mai puțin de 5 ori LNS, fără creșterea bilirubinemiei plasmatiche, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, inclusiv monitorizarea bilirubinemiei și fosfatazei alcaline (ALP), pentru a determina dacă au loc creșteri ulterioare și pentru a stabili dacă este prezentă o altă etiologie a disfuncției hepatice. Dacă valorile transaminazelor hepatice sunt de minimum 5 ori LNS sau de minimum 3 ori LNS, în asociere cu orice creștere a bilirubinemiei, administrarea Gilenya trebuie întreruptă. Trebuie continuată monitorizarea hepatică. Dacă valorile plasmatiche revin la normal (inclusiv dacă se identifică o altă cauză a disfuncției hepatice), administrarea Gilenya poate fi reluată pe baza unei evaluări atente a raportului risc-beneficiu al pacientului.

Pacienților care prezintă simptome care sugerează o disfuncție hepatică, cum sunt greață inexplicabilă, vărsături, durere abdominală, oboseală, anorexie sau icter și/sau urină închisă la culoare, trebuie să li se verifice prompt valorile enzimelor hepatice și bilirubinei, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă se confirmă citoliză hepatică semnificativă. Tratamentul nu trebuie reluat dacă nu poate fi stabilită o altă etiologie plauzibilă pentru semnele și simptomele afectării hepatice.

Deși nu există date pentru a stabili dacă pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente prezintă risc crescut de creștere a valorilor serice ale funcției hepatice la administrarea Gilenya, trebuie să se administreze cu precauție Gilenya la pacienți cu antecedente de afecțiuni hepatice majore.

Efecte asupra tensiunii arteriale

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată medicamentos au fost excluși din studiile clinice anterioare punerii pe piață și se recomandă atenție specială dacă pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată sunt tratați cu Gilenya.

În cadrul studiilor clinice privind SM, pacienții tratați cu fingolimod 0,5 mg au prezentat o creștere medie de aproximativ 3 mmHg a tensiunii arteriale sistolice și de aproximativ 1 mmHg a tensiunii arteriale diastolice, creșterea fiind detectată inițial la aproximativ 1 lună de la începerea tratamentului și persistând odată cu continuarea tratamentului. În cadrul unui studiu placebo-controlat, cu durata de doi ani, s-a raportat hipertensiunea arterială ca reacție adversă la 6,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg și la 3,3% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată regulat în timpul tratamentului.

Efecte respiratorii

Au fost observate scăderi minore, dependente de doză, ale valorilor volumului expirator forțat (FEV₁) și ale capacității de difuzie pentru monoxidul de carbon (CDMC), în timpul tratamentului cu fingolimod, începând cu luna 1, acestea rămânând constante ulterior. Gilenya trebuie administrat cu precauție la pacienți cu boală respiratorie severă, fibroză pulmonară și afecțiune pulmonară cronică obstructivă (vezi pct. 4.8).

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile

Au fost raportate cazuri rare de sindrom al encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR) la administrarea unei doze de 0,5 mg în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață (vezi pct. 4.8). Simptomele raportate au inclus instalarea bruscă a cefaleei severe, grețurilor, vărsăturilor, status-ului mintal modificat, tulburărilor de vedere și crizelor convulsive. Simptomele SEPR sunt, de regulă, reversibile, dar pot evolua până la accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic. Diagnosticarea și tratarea cu întârziere pot duce la sechele neurologice permanente. Dacă se suspectează existența SEPR, tratamentul Gilenya trebuie oprit.

Tratament prealabil cu imunosupresoare sau imunomodulatoare

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea eficacității și siguranței fingolimod la trecerea de la tratamentul cu teriflunomid, dimetil fumarat sau alemtuzumab la Gilenya. Când se face trecerea de la un alt tratament de modificare a bolii la terapia cu Gilenya, timpul de înjumătățire plasmatică și modul de acțiune ale celuilalt tratament trebuie avute în vedere, pentru a evita apariția unei reacții imunologice suplimentare, în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de inițierea tratamentului cu Gilenya, pentru a se asigura faptul că s-a remis orice reacție imunologică la tratamentul anterior (adică citopenie).

În general, se poate iniția tratamentul cu Gilenya imediat după întreruperea administrării interferon sau glatiramer acetat.

În ce privește dimetil fumaratul, perioada de eliminare completă trebuie să fie suficientă pentru normalizarea HLG, înainte de inițierea tratamentului cu Gilenya.

Datorită timpului prelungit de înjumătățire plasmatică a natalizumab, eliminarea durează, de obicei, până la 2-3 luni după întreruperea tratamentului cu natalizumab. De asemenea, teriflunomid este eliminat lent din plasmă. Fără o procedură accelerată de eliminare, clearance-ul teriflunomidului din plasmă poate dura de la câteva luni la 2 ani. Se recomandă o procedură de eliminare accelerată, așa cum este precizat în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru teriflunomid sau, ca alternativă, perioada de eliminare completă nu trebuie să fie mai scurtă de 3,5 luni. Este necesară precauție privind posibilele efecte imunologice concomitente când se face trecerea de la natalizumab sau teriflunomid la Gilenya.

Alemtuzumab are efecte imunosupresoare profunde și prelungite. Deoarece durata reală a acestor efecte nu este cunoscută, inițierea tratamentului cu Gilenya după administrarea de alemtuzumab nu este recomandată dacă beneficiile acestui tratament nu depășesc riscurile asociate, evaluarea fiind necesară pentru fiecare pacient în parte.

Decizia de administrare a unui tratament concomitent prelungit cu corticosteroizi trebuie luată după o evaluare atentă.

Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP450

Administrarea concomitentă a fingolimod cu inductori puternici ai CYP450 trebuie efectuată cu precauție. Administrarea concomitentă cu preparatele cu sunătoare nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Neoplazii

Neoplazii cutanate

Carcinomul bazocelular (CBC) și alte neoplazii cutanate, inclusiv melanom malign, carcinom cu celule scuamoase, sarcom Kaposi și carcinom cu celule Merkel, au fost raportate la pacienții tratați cu Gilenya (vezi pct. 4.8). Este necesară precauție pentru depistarea leziunilor cutanate și se recomandă evaluarea medicală a pielii la inițierea tratamentului, și ulterior la intervale de 6 până la 12 luni, în funcție de decizia medicului. Pacientul trebuie îndrumat spre consult dermatologic dacă se observă apariția unor leziuni suspecte.

Dat fiind că există un risc posibil de apariție a unor excrescențe cutanate maligne, pacienții tratați cu fingolimod trebuie avertizați cu privire la expunerea la lumina solară fără protecție. Acești pacienți nu trebuie tratați concomitent cu fototerapie cu radiații UV-B sau fotochemoterapie PUVA.

Limfoame

În studiile clinice și după punerea pe piață, au existat cazuri de limfom (vezi pct. 4.8). Cazurile raportate au fost diverse din punctul de vedere al naturii acestora, în principal, limfom non-Hodgkin, inclusiv limfom cu celule B și T. Au fost observate cazuri de limfom cutanat cu celule T (micoză fungoidă). De asemenea, a fost observat un caz letal de limfom cu celule B, determinat de virusul Epstein-Barr (EBV). Dacă se suspicionează apariția limfomului, administrarea tratamentului trebuie întreruptă.

Femei cu potențial fertil

Din cauza riscului pentru făt, fingolimod este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente. Înainte de inițierea tratamentului, femeile cu potențial fertil trebuie informate cu privire la riscul pentru făt, trebuie să obțină un rezultat negativ la testul de sarcină și trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de 2 luni de la întreruperea definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.3 și 4.6 și informațiile conținute în Pachetul cu informații pentru medici).

Leziuni asociate tumefacției

Au fost raportate cazuri rare de leziuni cu tumefacție asociate cu recidiva SM în contextul de după punerea pe piață. În cazul recidivelor severe, trebuie efectuat un examen RMN, pentru a exclude existența leziunilor asociate tumefacției. Medicul trebuie să aibă în vedere întreruperea definitivă a tratamentului în funcție de beneficiile și riscurile individuale.

Reluarea activității bolii (recidivă) după întreruperea definitivă a fingolimod

În contextul de după punerea pe piață, s-a observat rar o exacerbare severă a bolii la unii pacienți care au încetat administrarea de fingolimod. În general, aceasta a fost observată în interval de 12 săptămâni de la întreruperea definitivă a fingolimod, dar a fost raportată timp de până la 24 săptămâni de la întreruperea definitivă a fingolimod. Prin urmare, trebuie procedat cu precauție la întreruperea terapiei cu fingolimod. Dacă întreruperea definitivă a fingolimod este considerată necesară, trebuie avută în vedere posibilitatea reapariției unei activități excepțional de crescute a bolii și pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semne și simptome relevante și trebuie început tratament adecvat după cum este necesar (vezi „Întreruperea tratamentului” de mai jos).

Întreruperea tratamentului

Dacă se ia decizia de întrerupere a tratamentului cu Gilenya, este necesar un interval de 6 săptămâni fără tratament, pe baza timpului de înjumătățire plasmatică, pentru eliminarea fingolimod din circulație (vezi pct. 5.2). La majoritatea pacienților, numărul de limfocite revine la normal, în mod progresiv, într-un interval de 1-2 luni de la întreruperea tratamentului (vezi pct. 5.1) deși recuperarea completă poate dura semnificativ mai mult la unii pacienți. Inițierea altor tratamente în acest interval de timp va duce la expunerea concomitentă la fingolimod. Utilizarea imunosupresoarelor imediat după întreruperea tratamentului cu Gilenya poate avea un efect aditiv asupra sistemului imunitar și, ca urmare, se recomandă precauție.

De asemenea, se recomandă precauție la încetarea tratamentului cu fingolimod din cauza riscului de recidivă (vezi „Reluarea activității bolii (recidivă) după întreruperea definitivă a fingolimod” de mai sus). Dacă întreruperea administrării Gilenya este considerată necesară, pacienții trebuie monitorizați în această perioadă pentru a se depista semne relevante ale unei posibile recidive.

Interferența cu testele de laborator

Deoarece fingolimod scade numărul de limfocite din sânge prin redistribuție la nivelul organelor limfoide secundare, numărul limfocitelor periferice nu poate fi utilizat pentru a evalua numărul de limfocite la un pacient tratat cu Gilenya. Analizele de laborator care implică utilizarea celulelor mononucleare circulante necesită volume mai mari de sânge, din cauza scăderii numărului de limfocite circulante.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți este similar celui de la adulți. Prin urmare, atenționările și precauțiile pentru adulți se aplică și la pacienții copii și adolescenți.

În special, trebuie avute în vedere următoarele atunci când se prescrie Gilenya la pacienți copii și adolescenți:

- Precauțiile trebuie respectate la momentul administrării primei doze (vezi „Bradialritmie” mai sus). Atunci când pacienții trec de la administrarea zilnică a dozei de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, se recomandă aceleași măsuri de precauție ca la administrarea primei doze.
- În studiul controlat D2311, efectuat la copiii și adolescenți, au fost raportate cazuri de convulsii, anxietate, stare depresivă și depresie, cu o incidență mai mare la pacienții tratați cu fingolimod, comparativ cu pacienți tratați cu interferon beta-1a. Este necesară precauție la această subcategorie de pacienți (a se vedea „Copii și adolescenți” de la pct. 4.8).
- Au fost observate creșteri ușoare, izolate, ale bilirubinemiei, la pacienții copii și adolescenți tratați cu Gilenya.
- Se recomandă ca, înainte de a începe terapia cu Gilenya, pacienții copii și adolescenți să efectueze toate imunizările, în conformitate cu recomandările curente privind imunizarea (a se vedea „Infecții” de mai sus).
- Există date foarte limitate disponibile la copiii cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani, cu greutate corporală sub 40 kg sau cu stadiul Tanner <2 (a se vedea pct. 4.8 și 5.1). Este necesară precauție la aceste subcategorii de pacienți, date fiind informațiile foarte limitate disponibile din studiul clinic.
- Nu sunt disponibile date privind siguranța de lungă durată la copii și adolescenți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamente anti-neoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare

Tratamentele anti-neoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare nu trebuie administrate concomitent, din cauza riscului apariției efectelor cumulative asupra sistemului imunitar (vezi pct. 4.3 și 4.4).

De asemenea, trebuie avută grijă la trecerea pacienților de la tratamente cronice cu efecte asupra sistemului imunitar, cum sunt natalizumab, teriflunomidă sau mitoxantron (vezi pct. 4.4). În studiile clinice privind scleroza multiplă, tratamentul concomitent al recidivelor, care constă în administrarea pe termen scurt a corticosteroizilor, nu a fost asociat cu o rată crescută a apariției infecțiilor.

Vaccinare

În timpul tratamentului și până la două luni de la întreruperea tratamentului cu Gilenya, vaccinarea poate fi mai puțin eficientă. Utilizarea vaccinurilor cu microorganisme vii atenuate poate duce la un risc de infecții și, ca urmare, trebuie evitată (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Substanțe care induc bradicardia

Fingolimod a fost studiat în administrare concomitentă cu atenolol și diltiazem. Când fingolimod a fost administrat concomitent cu atenolol în cadrul unui studiu privind interacțiunile medicamentoase la voluntari sănătoși, a avut loc o scădere suplimentară cu 15% a frecvenței cardiace la inițierea tratamentului cu fingolimod, efect care nu a fost observat la administrarea concomitentă cu diltiazem. Tratamentul cu Gilenya nu trebuie inițiat la pacienți cărora li se administrează beta-blocante sau alte substanțe care pot scădea frecvența cardiacă, cum sunt antiaritmice clasa Ia și III, blocante ale canalelor de calciu (cum sunt verapamil sau diltiazem), ivabradină, digoxină, substanțe anticolinesterazice sau pilocarpină, din cauza efectelor cumulative posibile asupra frecvenței cardiace (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă este avut în vedere tratamentul cu Gilenya la acești pacienți, trebuie solicitat sfatul medicului cardiolog privind schimbarea tratamentului la medicamente care nu încetinesc frecvența cardiacă sau trebuie efectuată o monitorizare adecvată pentru inițierea tratamentului, recomandându-se monitorizare prelungită, cel puțin peste noapte, dacă nu poate fi întreruptă administrarea medicamentelor care scad frecvența cardiacă.

Interacțiuni farmacocinetice ale altor substanțe asupra fingolimod

Fingolimod este metabolizat, în principal, prin intermediul CYP4F2. Alte enzime precum CYP3A4 pot, de asemenea, contribui la metabolizarea acestuia, mai ales în cazuri inductorilor puternici ai CYP3A4. Se anticipează că inhibitorii potenți ai proteinelor transportatoare nu vor influența disponibilitatea fingolimod. Administrarea concomitentă a fingolimod cu ketoconazol a dus la o creștere de 1,7 ori a expunerii la fingolimod și fingolimod fosfat (ASC) prin inhibarea CYP4F2. Trebuie procedat cu precauție la administrarea substanțelor care pot inhiba CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice azolice, unele macrolide, cum sunt claritromicina sau telitromicina).

Administrarea concomitentă de carbamazepină 600 mg de două ori pe zi, la starea de echilibru, cu o doză unică de fingolimod 2 mg a scăzut ASC a fingolimod și a metabolitului său cu aproximativ 40%. Alți inductori puternici ai enzimei CYP3A4, de exemplu, rifampicină, fenobarbital, fenitoină, efavirenz și sunătoare, pot scădea ASC a fingolimod și metabolitului său cel puțin în această măsură. Deoarece acest lucru poate afecta eficacitatea, administrarea concomitentă a acestor medicamente trebuie efectuată cu precauție. Totuși, administrarea concomitentă cu sunătoare nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice ale fingolimod asupra altor substanțe

Este improbabil ca fingolimod să interacționeze cu substanțe care sunt eliminate în principal prin enzimele CYP450 sau prin substraturi ale principalelor proteine transportatoare.

Administrarea concomitentă a fingolimod cu ciclosporină nu a prezentat nicio modificare a expunerii la ciclosporină sau a expunerii la fingolimod. Ca urmare, nu se anticipează că fingolimod va modifica farmacocinetica medicamentelor care sunt substraturi CYP3A4.

Administrarea concomitentă a fingolimod cu contraceptive orale (etinilestradiol și levonorgestrel) nu a prezentat nicio modificare a expunerii la contraceptivele orale. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea cu contraceptive orale care conțin alte progestative, totuși, nu se anticipează niciun efect al fingolimod asupra expunerii lor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepția la femei

Fingolimod este contraindicat la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.3). Prin urmare, înainte de inițierea tratamentului la femeile cu potențial fertil, trebuie să existe un rezultat negativ la testul de sarcină și trebuie asigurată consiliere cu privire la posibila apariție a unui risc grav pentru făt. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze contracepție eficientă pe durata tratamentului și timp de 2 luni de la întreruperea definitivă a tratamentului cu Gilenya, deoarece eliminarea fingolimod din organism durează aproximativ 2 luni după oprirea definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.4).

Sunt incluse, de asemenea, măsuri specifice în Pachetul cu informații pentru medici. Aceste măsuri trebuie implementate înainte de prescrierea fingolimod pacienților și pe durata tratamentului.

La întreruperea terapiei cu fingolimod pentru planificarea unei sarcini, trebuie avută în vedere recidiva bolii (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Pe baza experienței la om, datele de după punerea pe piață sugerează faptul că utilizarea fingolimod este asociată cu un risc de două ori mai mare de apariție a malformațiilor congenitale majore, atunci când este administrat pe durata sarcinii, comparativ cu incidența observată la populația generală (2-3%; EUROCAT).

Au fost raportate frecvent următoarele malformații majore:

- Boală cardiacă congenitală, de exemplu, defecte septale atriale și ventriculare, tetralogie Fallot
- Anomalii renale
- Anomalii musculo-scheletice

Nu există date privind efectele fingolimod asupra travaliului și nașterii.

Studiile la animale au indicat toxicitate asupra funcției de reproducere, inclusiv decesul fătului și malformații congenitale, mai ales trunchi arterial persistent și defect septal ventricular (vezi pct. 5.3). Mai mult, se știe că receptorul afectat de fingolimod (receptorul sfingosin 1-fosfat) este implicat în formarea aparatului circulator în timpul embriogenezei.

Prin urmare, fingolimod este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Administrarea fingolimod trebuie întreruptă cu 2 luni înainte de a planifica o sarcină (vezi pct. 4.4). Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului, administrarea fingolimod trebuie întreruptă definitiv. Trebuie oferite recomandări medicale cu privire la riscul efectelor nocive asupra fătului asociate cu tratamentul și trebuie efectuate ecografiile.

Alăptarea

Fingolimod este eliminat în laptele animalelor tratate, pe perioada alăptării (vezi pct. 5.3). Din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave la fingolimod la sugari, femeile cărora li se administrează Gilenya nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Datele provenite din studiile preclinice nu sugerează faptul că fingolimod ar fi asociat cu un risc crescut de scădere a fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fingolimod nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Totuși, pot apărea ocazional amețeli sau somnolență la începerea tratamentului. La inițierea administrării de Gilenya se recomandă ca pacienții să fie monitorizați timp de 6 ore (vezi pct. 4.4 Bradiaritmie).

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (incidență $\geq 10\%$) la doza de 0,5 mg au fost cefalee (24,5%), valori crescute ale enzimelor hepatice (15,2%), diaree (12,6%), tuse (12,3%), gripă (11,4%), sinuzită (10,9%) și dorsalgie (10,0%).

Listă a reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice și derivate din experiența de punere pe piață prin intermediul raportărilor spontane sau al cazurilor din literatura de specialitate sunt menționate mai jos. Frecvențele au fost definite, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări	
Foarte frecvente:	Gripă Sinuzită
Frecvente:	Infecții virale herpetice Bronșită Tinea versicolor
Mai puțin frecvente:	Pneumonie
Cu frecvență necunoscută:	Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)** Infecții criptococice**
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Frecvente:	Carcinom bazocelular
Mai puțin frecvente:	Melanom malign****
Rare:	Limfom*** Carcinom cu celule scuamoase****
Foarte rare:	Sarcom Kaposi****
Cu frecvență necunoscută:	Carcinom cu celule Merkel***
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Limfopenie Leucopenie
Mai puțin frecvente:	Trombocitopenie
Cu frecvență necunoscută:	Anemie hemolitică autoimună*** Edeme periferice***
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută:	Reacții de hipersensibilitate, incluzând erupție cutanată tranzitorie, urticarie și angioedem după inițierea tratamentului***
Tulburări psihice	
Frecvente:	Depresie
Mai puțin frecvente:	Stare depresivă

Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee
Frecvente:	Amețeli Migrenă
Mai puțin frecvente	Convulsii
Rare:	Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)*
Cu frecvență necunoscută:	Exacerbare severă a bolii după întreruperea definitivă a fingolimod***
Tulburări oculare	
Frecvente:	Vedere încețoșată
Mai puțin frecvente:	Edem macular
Tulburări cardiace	
Frecvente:	Bradicardie Bloc atrioventricular
Foarte rare:	Inversare a undei T****
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente:	Tuse
Frecvente:	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree
Mai puțin frecvente:	Greață***
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută:	Insuficiență hepatică acută****
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente:	Eczemă Alopecie Prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Dorsalgie
Frecvente	Mialgie Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente:	Astenie
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Valori crescute ale enzimelor hepatice (valori crescute ale alanin transaminazei, gama-glutamyl transferazei, aspartataminotransferazei)
Frecvente:	Scădere în greutate*** Valori crescute ale trigliceridelor
Mai puțin frecvente:	Scădere a numărului de neutrofile
<p>* Categoria de frecvență s-a bazat pe o expunere estimată la fingolimod a aproximativ 10000 pacienți în cadrul tuturor studiilor clinice.</p> <p>** Au fost raportate LMP și infecții cu criptococi (inclusiv cazuri de meningită criptococică) în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).</p> <p>*** Reacții adverse din raportări spontane și literatura de specialitate</p> <p>**** Categoria de frecvență și evaluarea nivelului de risc au fost bazate pe expunerea estimată la fingolimod 0,5 mg a peste 24000 pacienți în toate studiile clinice.</p>	

Descrierea anumitor reacții adverse

Infecții

În cadrul studiilor clinice privind scleroza multiplă, rata generală a infecțiilor (65,1%) la administrarea dozei de 0,5 mg a fost similară celei raportate la administrarea placebo. Totuși, infecțiile căilor respiratorii inferioare, mai ales bronșita și, într-o măsură mai mică, infecția cu virusul herpes, și pneumonia au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu fingolimod. Unele cazuri de infectare diseminată cu virusul herpes, inclusiv cazuri letale, au fost raportate la administrarea dozei de 0,5 mg.

În cadrul experienței ulterioară punerii pe piață, au fost raportate cazuri de infecții cu agenți patogeni oportuniști, respectiv virali (de exemplu virusul varicela zoster [VVZ], virusul John Cunningham [VJC] care determină leucoencefalopatie multifocală progresivă, virusul herpes simplex [VHS]), fungici (de exemplu criptococi, inclusiv meningită criptococică) sau bacterieni, dintre care unele au fost letale, (de exemplu micobacterii atipice) (vezi pct. 4.4).

Infecția cu papiloma virus (HPV), inclusiv papiloame, displazie, negi și neoplazie asociată cu HPV, a fost raportată pe durata tratamentului cu fingolimod în contextul de după punerea pe piață. Date fiind proprietățile imunosupresoare ale fingolimod, înainte de inițierea tratamentului cu fingolimod, trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva HPV, urmându-se recomandările privind vaccinarea. Conform protocolului medical standard, se recomandă un screening pentru neoplazii, inclusiv efectuarea testului Papanicolaou.

Edem macular

În cadrul studiilor clinice privind scleroza multiplă, edemul macular a apărut la 0,5% dintre pacienții tratați cu doza recomandată de 0,5 mg și la 1,1% dintre pacienții tratați cu o doză mai mare, de 1,25 mg. La majoritatea cazurilor acesta a apărut în primele 3-4 luni de tratament. Unii pacienți au prezentat vedere încețoșată sau acuitate vizuală scăzută, în timp ce alții au fost asimptomatici și diagnosticați în urma unui examen oftalmologic de rutină. În general, edemul macular s-a ameliorat sau s-a remis spontan după întreruperea tratamentului. Riscul recidivei după reluarea tratamentului nu a fost evaluat.

Incidența edemului macular este mai mare la pacienții cu scleroză multiplă, cu antecedente de uveită (17% la cei cu antecedente de uveită, față de 0,6% la cei fără antecedente de uveită). Gilenya nu a fost studiat la pacienții cu scleroză multiplă și cu diabet zaharat, o afecțiune asociată cu un risc crescut de apariție a edemului macular (vezi pct. 4.4). În cadrul studiilor clinice privind transplantul renal în care au fost incluși pacienți cu diabet zaharat, tratamentul cu doze de fingolimod de 2,5 mg și 5 mg a dus la o dublare a incidenței edemului macular.

Bradiaritmie

Inițierea tratamentului duce la scăderea tranzitorie a frecvenței cardiace și poate fi asociată și cu întâzieri de conducere atrioventriculare. În cadrul studiilor clinice privind scleroza multiplă, scăderea maximă a frecvenței cardiace a fost observată în interval de 6 ore de la inițierea tratamentului, înregistrându-se scăderi medii ale frecvenței cardiace cu 12-13 bătăi pe minut pentru fingolimod 0,5 mg. Rar, s-a observat o frecvență cardiacă sub 40 bătăi pe minut la adulți, și sub 50 bătăi pe minut la pacienți copii și adolescenți, la pacienții cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg. Frecvența cardiacă medie a revenit către valoarea inițială după 1 lună de tratament cronic. În general, bradicardia a fost asimptomatică, dar unii pacienți au prezentat simptome ușoare până la moderate, inclusiv hipotensiune arterială, amețeli, oboseală și/sau palpitații, care au dispărut în primele 24 de ore de la inițierea tratamentului (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

În cadrul studiilor clinice privind scleroza multiplă, a fost observat bloc atrioventricular de gradul unu (interval PR prelungit pe ECG) după inițierea tratamentului la pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți. În studiile clinice la adulți, acesta a apărut la 4,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg, la 2,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat interferon beta-1a intramuscular și la 1,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. A fost observat bloc atrioventricular de gradul doi la mai puțin de 0,2% dintre pacienții adulți cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de bloc AV complet, tranzitoriu, cu remitere spontană, în timpul perioadei de monitorizare de șase ore de la administrarea primei doze de Gilenya. Pacienții și-au revenit spontan. Tulburările de conducere observate atât în timpul studiilor clinice, cât și după punerea pe piață au fost, în general, tranzitorii, asimptomatice și au dispărut în primele 24 de ore de la inițierea tratamentului. Deși majoritatea pacienților nu a necesitat intervenție medicală, unui pacient sub tratament cu fingolimod 0,5 mg i s-a administrat isoprenalină pentru bloc atrioventricular asimptomatic Mobitz I de gradul doi.

După punerea pe piață, au apărut evenimente izolate cu debut întârziat, inclusiv asistole tranzitorii și deces inexplicabil, în maxim 24 de ore de la administrarea primei doze. Aceste cazuri nu sunt relevante din cauza administrării concomitente de medicamente și/sau boală preexistentă. Relația dintre aceste evenimente și administrarea Gilenya este incertă.

Tensiunea arterială

În cadrul studiilor clinice privind scleroza multiplă, administrarea de fingolimod 0,5 mg a fost asociată cu o creștere medie de aproximativ 3 mmHg a tensiunii arteriale sistolice și aproximativ 1 mmHg a tensiunii diastolice, care s-a manifestat la aproximativ 1 lună de la inițierea tratamentului. Această creștere a persistat la continuarea tratamentului. A fost raportată hipertensiune arterială la 6,5% de pacienți cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg și la 3,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială în prima lună de la începerea tratamentului și în prima zi de tratament, care pot necesita administrarea de medicamente antihipertensive sau întreruperea administrării Gilenya (vezi și pct. 4.4, Efecte asupra tensiunii arteriale).

Funcția hepatică

La pacienții adulți, adolescenți și copii cu scleroză multiplă tratați cu fingolimod, s-au raportat valori crescute ale enzimelor hepatice. În cadrul studiilor clinice, 8,0% și 1,8% dintre pacienții adulți tratați cu Gilenya 0,5 mg au prezentat o creștere asimptomatică a valorilor plasmatiche ale ALT ≥ 3 x LSN (limita superioară a valorilor normale), respectiv ≥ 5 x LSN. Reaparitia creșterilor valorilor transaminazelor hepatice a avut loc la reluarea tratamentului la unii pacienți, sugerând o relație cu medicamentul administrat. În cadrul studiilor clinice, creșterile valorilor transaminazelor au apărut în orice moment în timpul tratamentului, deși majoritatea au apărut în primele 12 luni. Valorile ALT au revenit la normal în decurs de aproximativ 2 luni de la întreruperea tratamentului. La un număr mic de pacienți (N=10 cărora li s-a administrat doza de 1,25 mg, N=2 cărora li s-a administrat doza de 0,5 mg) care au prezentat creșteri ale ALT ≥ 5 x LSN și care au continuat tratamentul cu fingolimod, valorile ALT au revenit la normal în aproximativ 5 luni (vezi și pct. 4.4, Funcția hepatică).

Tulburări ale sistemului nervos

În cadrul studiilor clinice, rarele evenimente care au implicat sistemul nervos au apărut la pacienții tratați cu doze mai mari de fingolimod (1,25 sau 5,0 mg), au inclus accidente vasculare ischemice și hemoragice și tulburări neurologice atipice, cum sunt evenimente similare encefalomielitei diseminate acute (ADEM).

Au fost raportate cazuri de convulsii, inclusiv status epilepticus, în asociere cu administrarea fingolimod, în studii clinice și după punerea pe piață.

Tulburări vasculare

La pacienți tratați cu fingolimod în doze mai mari (1,25 mg) au apărut cazuri rare de boală arterială ocluzivă periferică.

Sistem respirator

Scăderile minore, dependente de doză, ale valorilor volumului expirator maxim (FEV₁) și capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon (CDMC) au fost observate la tratamentul cu Gilenya începând cu luna 1, ulterior, rămânând stabile. În luna 24, scăderile de la valorile inițiale a procentului FEV₁ anticipat a fost de 2,7% pentru fingolimod 0,5 mg și de 1,2% pentru placebo, diferență care a dispărut după întreruperea tratamentului. Pentru CDMC, scăderile în luna 24 au fost de 3,3% pentru fingolimod 0,5 mg și de 2,7% pentru placebo (vezi și pct. 4.4, Efecte respiratorii).

Limfoame

Au existat cazuri de limfoame de diverse tipuri în cadrul ambelor studii clinice și după punerea pe piață, inclusiv un caz letal de limfom cu celule B determinat de virusul Epstein-Barr (EBV). Incidența limfoamelor non-Hodgkin (cu celule B și T) a fost mai mare în cadrul studiilor clinice decât se aștepta la nivelul populației generale. După punerea pe piață au fost raportate și unele cazuri de limfom cu celule T, inclusiv cazuri de limfom cutanat cu celule T (micoză fungoidă) (vezi și pct. 4.4, Neoplazii).

Sindrom hemofagocitic

Au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom hemofagocitic (SHF) cu rezultat letal la pacienții tratați cu fingolimod în contextul unei infecții. SHF este o boală rară care a fost asociată cu infecții, imunosupresie și o varietate de boli autoimune.

Copii și adolescenți

În studiul controlat D2311 efectuat la copii și adolescenți (a se vedea pct. 5.1), profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 ani și sub 18 ani) cărora li s-a administrat zilnic fingolimod 0,25 mg sau 0,5 mg a fost similar, per total, cu profilul observat la pacienții adulți. Cu toate acestea, au existat mai multe tulburări neurologice și psihiatrice observate în studiu. Este necesară precauție la această subcategorie de pacienți, date fiind cunoștințele foarte limitate disponibile din studiul clinic.

În studiul efectuat la copii și adolescenți au fost raportate cazuri de convulsii la 5,6% dintre pacienții tratați cu fingolimod și la 0,9% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a.

Se cunoaște că depresia și anxietatea apar cu o frecvență crescută la pacienții cu scleroză multiplă. De asemenea, depresia și anxietatea au fost raportate la pacienții copii și adolescenți tratați cu fingolimod.

La pacienții copii și adolescenți tratați cu fingolimod au fost observate creșteri ușoare și izolate ale bilirubinemiei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Dozele unice de până la 80 de ori doza recomandată (0,5 mg) au fost bine tolerate la voluntarii sănătoși. La administrarea unei doze de 40 mg, 5 din 6 pacienți au raportat o ușoară senzație de presiune sau disconfort toracic, care a fost compatibilă clinic cu reactivitatea căilor respiratorii mici.

Fingolimod poate induce bradicardie la începerea tratamentului. Scăderea frecvenței cardiace începe, de obicei, în interval de o oră de la administrarea primei doze și atinge nivelul minim în interval de 6 ore. Efectul cronotrop negativ al Gilenya persistă mai mult de 6 ore și scade treptat în zilele următoare de tratament (vezi pct. 4.4 pentru detalii). S-a raportat conducere atrioventriculară lentă, cu raportări izolate de bloc AV complet, care s-a remis spontan (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Dacă supradozajul apare la prima expunere la Gilenya, este important ca pacienții să fie monitorizați prin ECG continuu (în timp real) și prin măsurători ale frecvenței cardiace și tensiunii arteriale, cel puțin în decursul primelor 6 ore (vezi pct. 4.4).

În plus, dacă după 6 ore frecvența cardiacă este de <45 bpm la adulți, <55 bpm la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă sau <60 bpm la pacienții copii cu vârsta de 10 ani și sub 12 ani, sau dacă ECG-ul la 6 ore după administrarea primei doze indică bloc AV de gradul II sau mai mare sau interval QTc \geq 500 msec, monitorizarea trebuie prelungită peste noapte și până la rezolvarea simptomelor. Apariția în orice moment a oricărui bloc AV de gradul III trebuie să ducă la prelungirea monitorizării, inclusiv monitorizare peste noapte.

Nici ședințele de dializă și nici plasmafereza nu duc la eliminarea fingolimod din organism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA27

Mecanism de acțiune

Fingolimod este un modulator al receptorilor sfingosin 1-fosfat. Fingolimod este metabolizat prin sfingosin kinază în metabolitul activ, fingolimod fosfat. Fingolimod fosfat se leagă, la concentrații nanomolare, de receptorul 1 sfingosin 1-fosfat (S1P) situat la nivelul limfocitelor și traversează rapid bariera sânge-creier pentru a se lega de receptorul 1 S1P, situat la nivelul neuronilor din sistemul nervos central (SNC). Acționând ca antagonist funcțional al receptorilor S1P de la nivelul limfocitelor, fingolimod fosfat blochează capacitatea limfocitelor de a ieși din ganglionii limfatici, conducând la o redistribuție, mai degrabă decât la consumul limfocitelor. Studiile la animale au evidențiat că această redistribuție reduce infiltrarea celulelor limfocite patogene, inclusiv a celulelor proinflamatorii Th17, în SNC, unde acestea ar putea fi implicate în inflamație la nivelul nervilor și leziuni la nivelul țesutului nervos. Studiile la animale și experimentele *in vitro* indică faptul că fingolimod poate acționa asupra neuronilor prin interacțiunea cu receptorii S1P.

Efecte farmacodinamice

Într-un interval de 4-6 ore de la prima doză de fingolimod 0,5 mg, numărul limfocitelor scade la aproximativ 75% din valoarea inițială la nivelul sângelui periferic. Dacă doza se administrează zilnic și continuu, numărul de limfocite continuă să scadă pe durata unei perioade de două săptămâni, atingând un număr minim de aproximativ 500 de celule/microlitru sau aproximativ 30% din valoarea inițială. Optsprezece procente dintre pacienți au atins un număr minim mai mic de 200 de celule/microlitru în cel puțin o ocazie. Numărul scăzut de limfocite este menținut cu ajutorul dozei zilnice, administrată cronic. Majoritatea limfocitelor T și B traversează, în mod regulat, organele limfoide, acestea fiind celulele afectate, cu precădere, de fingolimod. Aproximativ 15-20% dintre limfocitele T au un fenotip efector „cu memorie”, aceste celule fiind importante pentru supravegherea imunitară periferică. Deoarece, de obicei, această subcategorie de limfocite nu trece în organele limfoide, nu este afectată de fingolimod. Creșterea numărului de limfocite periferice este evidentă într-un interval de câteva zile de la întreruperea administrării fingolimod și, de obicei, numărul normal este atins într-un interval de una până la două luni. Administrarea cronică a fingolimod duce la o scădere ușoară a numărului de neutrofile până la aproximativ 80% din valoarea inițială. Monocitele nu sunt afectate de fingolimod.

Fingolimod induce o scădere tranzitorie a frecvenței cardiace și o scădere a conducerii atrioventriculare la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 4.8). Scăderea maximă a frecvenței cardiace este observată într-un interval de 6 ore de la administrarea dozei, 70% din efectul cronotrop negativ atingându-se în prima zi. Dacă se continuă administrarea medicamentului, frecvența cardiacă revine la valoarea inițială într-un interval de o lună. Scăderea frecvenței cardiace indusă de fingolimod poate fi antagonizată de administrarea parenterală de doze de atropină sau izoprenalină. S-a demonstrat că salmeterol administrat inhalator are, de asemenea, un efect cronotrop pozitiv modest. La inițierea tratamentului cu fingolimod, apare o creștere a contracțiilor atriale premature, dar nu are loc creșterea incidenței fibrilațiilor atriale/flutter-ului și nu apar aritmii ventriculare sau ectopie. Tratamentul cu fingolimod nu este asociat cu o scădere a funcției de pompă cardiace. Răspunsurile autonome ale cordului, inclusiv variația diurnă a frecvenței cardiace și răspunsul la efort fizic, nu sunt afectate de tratamentul cu fingolimod.

Este posibil ca S1P4 să fi participat parțial la efect, dar nu a fost receptorul principal responsabil pentru depleția limfoidă. Mecanismul de acțiune care duce la bradicardie și vasoconstricție a fost, de asemenea, studiat *in vitro* la porci de Guineea și aortă și arteră coronariană izolate de iepure. S-a conchis că bradicardia a putut fi mediată, în principal, prin activarea canalului de potasiu cu rectificare internă sau proteina G activă intern cu rectificarea canalului K⁺ (IKACH/GIRK) și că vasoconstricția pare să fie mediată de o kinază Rho și un mecanism dependent de calciu.

Tratamentul cu fingolimod în doze unice sau repetate de 0,5 și 1,25 mg administrat timp de două săptămâni nu este asociat cu o creștere detectabilă a rezistenței căilor respiratorii, conform măsurărilor efectuate prin FEV₁ și debit expirator forțat (FEF) 25-75. Cu toate acestea, dozele unice de fingolimod ≥5 mg (de 10 ori doza recomandată) sunt asociate cu o creștere dependentă de doză a rezistenței căilor respiratorii. Tratamentul cu fingolimod în doze repetate de 0,5 - 1,25 sau 5 mg nu este asociat cu afectarea oxigenării sau desaturarea oxigenului la efort sau cu creșterea receptivității căilor respiratorii la metacolină. Pacienții cărora li se administrează fingolimod prezintă un răspuns bronhodilatator normal la beta-agoniști administrați pe cale inhalatorie.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea fingolimod a fost demonstrată în cadrul a două studii care au evaluat dozele de fingolimod 0,5 mg și 1,25 mg administrate o dată pe zi la pacienți adulți cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă (SMRR). Ambele studii au inclus pacienți adulți care au suferit ≥2 recidive în 2 ani sau ≥1 recidivă în anul anterior. Scorul Extins al Status-ului de Handicap (SESH) a fost între 0 și 5,5. Un al treilea studiu care avut în vedere aceeași categorie de pacienți adulți a fost finalizat după aprobarea Gilenya.

Studiul D2301 (FREEDOMS) a fost un studiu de Fază III, cu durata de 2 ani, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, efectuat la 1272 pacienți (n=425 cu 0,5 mg, 429 cu 1,25 mg, 418 cu placebo). Valorile mediane pentru caracteristicile de bază au fost: vârsta de 37 de ani, durata medie a bolii a fost de 6,7 ani și punctajul mediu EDSS a fost de 2,0. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 1. Nu au existat diferențe semnificative între dozele de 0,5 mg și 1,25 mg din punctul de vedere al oricărui criteriu de evaluare.

Tabelul 1 Studiul D2301 (FREEDOMS): rezultate principale

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Criterii de evaluare clinice		
Rata anualizată de recidivă (criteriu principal)	0,18**	0,40
Procentul de pacienți fără recidivă la 24 de luni	70%**	46%
Procentul de pacienți cu progresie confirmată a handicapului la 3 luni †	17%	24%
Rata riscului (95% ÎI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
Criterii de evaluare RMN		
Numărul median (media) al leziunilor noi sau leziunilor cu creștere a semnalului T2 la 24 de luni	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Numărul median (media) al leziunilor cu captare de Gd în luna 24	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Modificare procentuală mediană (media) a volumului creierului în 24 luni	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progresia handicapului definită ca mărire de 1 punct a EDSS confirmată 3 luni mai târziu ** p<0,001, *p<0,05 comparativ cu placebo Toate analizele pentru evaluarea criteriilor clinice s-au efectuat la populația cu intenție de tratament. Investigațiile RMN au avut la bază seturi de date evaluabile.		

Pacienții care au finalizat studiul principal FREEDOMS, cu durata de 24 luni, au putut fi înrolați în studiul de extensie dublu-orb (D2301E1) și li s-a administrat fingolimod. În total, au fost înrolați 920 pacienți (n=331 au continuat cu 0,5 mg, 289 au continuat cu 1,25 mg, 155 au trecut de la placebo la 0,5 mg, iar 145 au trecut de la placebo la 1,25 mg). După 12 luni (luna 36), 856 pacienți (93%) erau încă înrolați. Între lunile 24 și 36, rata anualizată de recidivă (RAR) la pacienții cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg în cadrul studiului principal, care au rămas la doza de 0,5 mg, a fost de 0,17 (0,21 în cadrul studiului principal). RAR pentru pacienții care au trecut de la placebo la fingolimod 0,5 mg a fost de 0,22 (0,42 în cadrul studiului principal).

Rezultate comparabile au fost evidențiate în cadrul unui studiu de fază III, o copie a celui anterior cu durata de 2 ani, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, privind utilizarea de fingolimod la 1083 pacienți cu SMRR (n=358 cu 0,5 mg, 370 cu 1,25 mg, 355 cu placebo) (D2309; FREEDOMS 2). Valorile mediane pentru caracteristicile inițiale au fost: vârsta 41 de ani, durata bolii 8,9 ani, scor EDSS 2,5.

Tabelul 2 Studiul D2309 (FREEDOMS 2): rezultatele principale

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Criterii de evaluare clinice		
Rata anualizată de recidivă (criteriu principal)	0,21**	0,40
Procentul de pacienți fără recidivă la 24 de luni	71,5%**	52,7%
Procentul de pacienți cu progresie confirmată a handicapului la 3 luni †	25%	29%
Rata riscului (95% Î)	0,83 (0,61, 1,12)	
Criterii de evaluare RMN		
Numărul median (media) al leziunilor noi sau leziunilor cu creștere a semnalului T2 la 24 de luni	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Numărul median (media) al leziunilor cu captare de Gd în luna 24	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Modificare procentuală mediană (media) a volumului creierului în 24 luni	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progresia handicapului definită ca mărire de 1 punct a EDSS confirmată 3 luni mai târziu		
** p<0,001 comparativ cu placebo		
Toate analizele pentru evaluarea criteriilor clinice s-au efectuat la populația cu intenție de tratament. Investigațiile RMN au avut la bază seturi de date evaluabile.		

Studiul D2302 (TRANSFORMS) a fost un studiu de Fază III, cu durata de 1 an, randomizat, dublu-orb, dublu-placebo, controlat activ (interferon beta-1a), efectuat la 1280 pacienți (n=429 cu 0,5 mg, 420 cu 1,25 mg, 431 cu interferon beta-1a 30 µg administrat prin injecție intramusculară, o dată pe săptămână). Valorile mediane pentru caracteristicile inițiale au fost: vârsta 36 ani, durata medie a bolii 5,9 ani și punctajul mediu EDSS de 2,0. Rezultatele sunt indicate în Tabelul 3. Nu au existat diferențe semnificative între dozele de 0,5 mg și 1,25 mg în ceea ce privește criteriile de evaluare ale studiului.

Tabelul 3 Studiul D2302 (TRANSFORMS): rezultate principale

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta- 1a, 30 µg
Criterii de evaluare clinice		
Rata anualizată de recidivă (obiectiv primar)	0,16**	0,33
Procentaj de pacienți fără recidivă la 12 de luni	83%**	71%
Procentul de pacienți cu progresie confirmată a handicapului la 3 luni †	6%	8%
Rata riscului (ÎI 95%)	0,71 (0,42, 1,21)	
Criterii de evaluare RMN		
Numărul median (media) al leziunilor noi sau leziunilor cu creștere a semnalului T2 recentă la 12 luni	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Numărul median (media) leziunilor cu captare de Gd la 12 luni	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Modificare mediană (media) procentuală a volumului creierului la 12 luni	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Progresia handicapului definită ca mărire de 1 punct a EDSS confirmată 3 luni mai târziu.		
* p<0,01, ** p<0,001, comparativ cu interferon beta-1a		
Toate analizele pentru evaluarea criteriilor clinice s-au efectuat la populația cu intenție de tratament. Investigațiile RMN au avut la bază seturi de date evaluabile.		

Pacienții care au finalizat studiul principal TRANSFORMS, cu durata de 12 luni, au putut fi înrolați în studiul de extensie dublu-orb (D2301E1) și li s-a administrat fingolimod. În total, au fost înrolați 1030 pacienți, cu toate acestea, la 3 dintre acești pacienți nu s-a administrat tratament (n=356 au continuat cu 0,5 mg, 330 au continuat cu 1,25 mg, 167 au trecut de la interferon beta-1a la 0,5 mg, iar 174 de la interferon beta-1a la 1,25 mg). După 12 luni (luna 24), 882 pacienți (86%) erau încă înrolați. Între lunile 12 și 24, RAR pentru pacienții cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg în cadrul studiului principal, cărora li s-a administrat în continuare doza de 0,5 mg, a fost de 0,20 (0,19 în cadrul studiului principal). RAR pentru pacienții cărora li s-a schimbat tratamentul de la interferon beta-1a la fingolimod 0,5 mg a fost de 0,33 (0,48 în cadrul studiului principal).

Rezultatele centralizate ale Studiilor D2301 și D2302 au evidențiat o scădere uniformă și statistic semnificativă a ratei anualizate de recidivă față de comparator în subgrupuri definite după criteriul sexului, vârstei, tratamentului anterior al sclerozei multiple, evoluției bolii sau nivelurile de handicap la momentul inițial.

Alte analize ale datelor din studiile clinice demonstrează efecte constante ale tratamentului la subgrupele extrem de active de pacienți cu scleroză multiplă remitentă.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța dozelor cu administrare o dată pe zi de fingolimod 0,25 mg sau 0,5 mg (doza selectată pe baza greutateii corporale și măsurătorilor expunerii) au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și <18 ani, cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă.

Studiul D2311 (PARADIGMS) a fost un studiu dublu-orb, dublu mascat, controlat activ, cu o durată flexibilă de până la 24 luni, care a inclus 215 pacienți cu vârsta cuprinsă între 10 și sub <18 ani (n=107 tratați cu fingolimod, 108 tratați cu interferon beta-1a 30 μg administrat prin injecție intramusculară o dată pe săptămână).

Valorile mediane pentru caracteristicile inițiale au fost: vârsta 16 ani, durata mediană a bolii 1,5 ani și scor EDSS 1,5. Cei mai mulți pacienți au fost în stadiul Tanner 2 sau mai mare (94,4%) și au avut o greutate corporală de >40 kg (95,3%). Per total, 180 (84%) pacienți au finalizat faza principală utilizând medicamentul de studiu (n=99 [92,5%] cu fingolimod, 81 [75%] cu interferon beta-1a). Rezultatele sunt indicate în Tabelul 4.

Tabelul 4 Studiul D2311 (PARADIGMS): rezultate principale

	Fingolimod 0,25 mg sau 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 μg
Criterii de evaluare clinice	N=107	N=107 [#]
Rata anualizată a recidivei (criteriu de evaluare principal)	0,122**	0,675
Procentul de pacienți fără recidivă la 24 luni	85,7**	38,8
Criterii de evaluare RMN		
Rata anualizată a numărului de leziuni noi sau creștere a semnalului T2 recentă	n=106	n=102
Media ajustată	4,393**	9,269
Numărul de leziuni T1 cu capatare de Gd crescută per investigație până în luna 24	n=105	n=95
Media ajustată	0,436**	1,282
Rata anualizată a atrofiei cerebrale de la momentul inițial până în luna 24	n=96	n=89
Media celor mai mici pătrate	-0,48*	-0,80
#	Un pacient randomizat în grupul cu administrare de interferon beta-1a prin injecție intramusculară nu a putut să înghită medicația din studiul dublu-mascat și a întrerupt definitiv participarea la studiu. Pacientul a fost exclus din analiza completă și setul de informații de siguranță.	
*	p<0,05, ** p<0,001, comparativ cu interferon beta-1a.	
	Toate analizele privind criteriile de evaluare clinice s-au referit la setul complet de analize.	

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datele farmacocinetice au fost obținute la voluntari adulți sănătoși, pacienți adulți cu transplant renal și pacienți adulți cu scleroză multiplă.

Metabolitul farmacologic activ responsabil pentru eficacitate este fingolimod fosfat.

Absorbție

Absorbția fingolimod este lentă (t_{max} de 12-16 ore) și crescută ($\geq 85\%$). Biodisponibilitatea orală absolută aparentă este 93% (interval de încredere 95%: 79-111%). Concentrațiile sanguine la starea de echilibru sunt atinse într-un interval de 1 până la 2 luni după administrarea unei doze o dată pe zi, iar concentrațiile la starea de echilibru sunt de aproximativ 10 ori mai mari decât la administrarea dozei inițiale.

Aportul de alimente nu modifică C_{max} sau expunerea (ASC) fingolimod. C_{max} al fingolimod fosfat a scăzut ușor, cu 34%, dar ASC a rămas neschimbat. Ca urmare, Gilenya poate fi administrat indiferent de aportul alimentar (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Fingolimod se distribuie în mare măsură în hematii, cu o distribuție la nivelul elementelor figurate de 86%. Fingolimod fosfat se distribuie în cantitate mai mică la nivelul elementelor figurate, de <17%. Fingolimod și fingolimod fosfat sunt legate în mare măsură de proteinele plasmaticice (>99%).

Fingolimod este distribuit în mare parte în țesuturi, cu un volum de distribuție de aproximativ 1200 ± 260 litri. Un studiu la patru subiecți sănătoși cărora li s-a administrat intravenos o doză unică de analog radioiodomarcant al fingolimod a demonstrat că fingolimod traversează bariera hematoencefalică. Într-un studiu la 13 pacienți de sex masculin, cu scleroză multiplă, cărora li s-a administrat fingolimod 0,5 mg/zi, cantitatea medie de fingolimod (și fingolimod fosfat) în sperma ejaculată, la starea de echilibru, a fost de aproximativ 10000 de ori mai mică decât doza administrată oral (0,5 mg).

Metabolizare

Fingolimod este metabolizat la om prin fosforilare stereoselectivă reversibilă în (S)-enantiomerul farmacologic activ al fingolimod fosfat. Fingolimod se elimină prin metabolizare oxidativă, fiind catalizat, în principal, prin CYP4F2 și, posibil, alte izoenzime, prin degradare ulterioară similară cu cea a acizilor grași în metaboliți inactivi. De asemenea, s-a observat formarea de analogi ceramidici nonpolari farmacologic inactivi ai fingolimod. Principala enzimă implicată în metabolismul fingolimod este parțial identificată și ar putea fi CYP4F2 sau CYP3A4.

După administrarea orală a unei doze unice de [^{14}C] fingolimod, principalele componente sanguine majore aferente fingolimod, judecând după contribuția acestora la ASC până la 34 de zile după administrarea dozei de componente totale marcate radioactiv, sunt fingolimod (23%), fingolimod fosfat (10%) și metaboliți inactivi (metabolit acid carboxilic M3 (8%), metabolitul ceramidă M29 (9%) și metabolitul ceramidă M30 (7%).

Eliminare

Clearance-ul plasmatic al fingolimod este de $6,3 \pm 2,3$ l/oră, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu ($t_{1/2}$) este de 6-9 zile. Concentrațiile sanguine de fingolimod și fingolimod fosfat scad în paralel în faza terminală, conducând la timpi de înjumătățire similari.

După administrarea orală, aproximativ 81% din doză se elimină lent prin urină sub formă de metaboliți inactivi. Fingolimod și fingolimod fosfat nu sunt excretați nemodificați în urină, dar reprezintă componentele majore în materiile fecale, fiecare cu cantități reprezentând mai puțin de 2,5% din doză. După 34 de zile, 89% din doza administrată este eliminată.

Liniaritate

Concentrațiile de fingolimod și fingolimod fosfat cresc într-o manieră aparent proporțională cu doza după administrarea de doze repetate de 0,5 mg sau 1,25 mg o dată pe zi.

Caracteristici ale grupurilor specifice de pacienți

Sex, etnie și insuficiență renală

Farmacocinetica fingolimod și fingolimod fosfat nu diferă la bărbați și femei, la pacienți de diverse etnii sau la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la severă.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Child-Pugh clasa A, B și C), nu s-a observat nicio modificare a C_{max} a fingolimod, însă ASC a fingolimod a crescut cu 12%, 44%, respectiv 103%. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), C_{max} a fingolimod-fosfatului a scăzut cu 22%, iar ASC nu s-a modificat semnificativ. Farmacocinetica fingolimod fosfatului nu a fost evaluată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al fingolimod este nemodificat la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară, dar este prelungit cu aproximativ 50% la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Fingolimod nu trebuie administrat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.3). Fingolimod trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

Experiența clinică și informațiile farmacocinetice la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani sunt limitate. Gilenya trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

La pacienții copii și adolescenți (10 ani și peste), concentrațiile de fingolimod-fosfat cresc în manieră aparent proporțională cu doza administrată cuprinsă între 0,25 mg și 0,5 mg.

Concentrația de fingolimod-fosfat la starea de echilibru este cu aproximativ 25% mai mică la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste) după administrarea zilnică de 0,25 mg sau 0,5 mg fingolimod, comparativ cu concentrația la pacienții adulți tratați cu fingolimod 0,5 mg o dată pe zi.

Nu sunt disponibile date pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 10 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul preclinic de siguranță al fingolimod a fost evaluat la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. Organele țintă principale au fost sistemul limfoid (limfopenie și atrofie limfoidă), plămâni (creștere în greutate, hipertrofie a mușchilor netezi la joncțiunea bronho-alveolară) și cord (efect cronotrop negativ, creștere a tensiunii arteriale, modificări perivasculare și degenerare miocardică) la câteva specii; vase de sânge (vasculopatie) numai la șobolani la doze de 0,15 mg/kg și mai mari în cadrul unui studiu cu durată de 2 ani, reprezentând o marjă aproximativă de 4 ori mai mare pe baza expunerii sistemice la om (ASC) la o doză zilnică de 0,5 mg.

Nu a fost observată nicio dovadă de carcinogenicitate în cadrul unui test biologic, cu durată de 2 ani, la șobolani, la doze administrate oral de fingolimod de până la doza maximă tolerată de 2,5 mg/kg, reprezentând o marjă aproximativă de 50 de ori mai mare pe baza expunerii la om (ASC) la o doză de 0,5 mg. Cu toate acestea, în cadrul unui studiu cu durată de 2 ani la șoarece, s-a observat o incidență crescută a limfoamelor maligne la doze de 0,25 mg/kg și mai mari, reprezentând o marjă aproximativă de 6 ori mai mare pe baza expunerii sistemice la om (ASC), la o doză zilnică de 0,5 mg.

Nu s-au dovedit efecte mutagene sau clastogene la administrarea fingolimod în studiile la animale.

Fingolimod nu a avut niciun efect asupra numărului de spermatozoizi/motilității spermatozoizilor sau asupra fertilității la șobolani masculi și femele până la cea mai mare doză testată (10 mg/kg), reprezentând o marjă de aproximativ 150 de ori mai mare comparativ cu expunerea sistemică la om (ASC) la o doză zilnică de 0,5 mg.

Fingolimod a avut un efect teratogen la șobolan când a fost administrat în doze de 0,1 mg/kg sau mai mari. Expunerea la medicament a șobolanilor la această doză a fost similară cu cea a pacienților, la doza terapeutică (0,5 mg). Cele mai frecvente malformații viscerale ale feteșilor au inclus trunchi arterial persistent și defect de sept ventricular. Potențialul teratogen la iepuri nu a putut fi evaluat complet, totuși, s-a observat o mortalitate embrio-fetală crescută la doze de 1,5 mg/kg și peste și o scădere a numărului de feteși viabili, dar și o întârziere a creșterii feteșilor la doze de 5 mg/kg. Expunerea la medicament a iepurilor la aceste doze a fost similară cu cea a pacienților.

La șobolan, supraviețuirea generației F1 de pui a fost scăzută în perioada de început postpartum la doze care nu au cauzat toxicitate maternă. Cu toate acestea, greutatea corporală, dezvoltarea, comportamentul și fertilitatea generației F1 nu au fost afectate de tratamentul cu fingolimod.

Fingolimod a fost eliminat în laptele animalelor tratate pe durată lactației, la concentrații de 2-3 ori mai mari decât cele detectate în plasma maternă. Fingolimod și metaboliții săi au traversat bariera fetoplacentară la femelele de iepure gestante.

Studii la animale tinere

Rezultatele din două studii privind toxicitatea la șobolani tineri au evidențiat efecte minore asupra răspunsului neuro-comportamental, maturizare sexuală întârziată și un răspuns imun redus la stimulări repetate cu hemocianină de la *Megathura crenulata* (KLH), care nu au fost considerate adverse. Per total, efectele asociate tratamentului cu fingolimod la animale tinere au fost compatibile cu cele observate la șobolani adulți, la niveluri similare de doze, cu excepția modificărilor densității minerale osoase și afectării neuro-comportamentale (răspuns auditiv redus) observate la doze de 1,5 mg/kg și mai mari la animalele tinere și absența hipertrofiei musculaturii netede la nivelul plămânilor de șobolani tineri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gilenya 0,25 mg capsule

Conținutul capsulei

Manitol
Hidroxiopropilceluloză
Hidroxiopropilbetadex
Stearat de magneziu

Capsula

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

Cerneală de inscripționare

Shellac (E904)
Oxid negru de fer (E172)
Propilen glicol (E1520)
Soluție concentrată de amoniac (E527)

Gilenya 0,5 mg capsule

Conținutul capsulei

Manitol
Stearat de magneziu

Capsula

Gelatină
Oxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E 172)

Cerneală de inscripționare

Shellac (E 904)
Etanol anhidru
Alcool izopropil
Butil alcool
Propilen glicol (E1520)
Apă purificată
Soluție concentrată de amoniac (E527)
Hidroxid de potasiu
Oxid negru de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172)
Dioxid de titan (E 171)
Dimeticonă

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Gilenya 0,25 mg capsule

18 luni

Gilenya 0,5 mg capsule

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Gilenya 0,25 mg capsule

Ambalaje cu blistere din PVC-PVDC/aluminiu, conținând 28 capsule.

Ambalaje cu blistere perforate cu doze unitare din PVC-PVDC/aluminiu, conținând 7 x 1 capsule.

Gilenya 0,5 mg capsule

Ambalaje cu blistere din PVC-PVDC/aluminiu conținând 28 sau 98 capsule.

Ambalaje cu blistere din PVC-PVDC/aluminiu, incluse într-un portofel, conținând 7 sau 28 capsule sau ambalaje multiple conținând 84 capsule (3 ambalaje a câte 28) , blisterele fiind incluse în portofele.

Ambalaje cu blistere perforate cu doze unitare din PVC-PVDC/aluminiu conținând 7x 1 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilenya 0,25 mg capsule

EU/1/11/677/007-008

Gilenya 0,5 mg capsule

EU/1/11/677/001-006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 martie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 noiembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea GILENYA în Statul Membru, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv medii de comunicare, modalități de distribuție și orice alte aspecte ale programului, cu autoritatea națională competentă (ANC).

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare Stat Membru (SM) unde se comercializează GILENYA, tuturor medicilor care intenționează să prescrie GILENYA li se furnizează un Pachet cu informații pentru medici, care va include:

1. Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP);
2. Lista elementelor de verificat de către medici pentru pacienții adulți, adolescenți și copii de luat în considerare înainte de a prescrie GILENYA, inclusiv informații privind Registrul sarcinilor expuse la fingolimod;
3. Ghidul pacientului/părinților/apartinătorului, care va fi furnizat tuturor pacienților, părinților (sau reprezentanților legali) și aparținătorilor.
4. Cardul de avertizare al pacientului cu privire la sarcină, care va fi furnizat tuturor pacienților, părinților (sau reprezentanților legali) și aparținătorilor, după caz.

Lista elementelor de verificat de către medici

Lista elementelor de verificat de către medici trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Cerințe privind monitorizarea pacienților la inițierea tratamentului:
 - Înainte administrării primei doze
 - efectuarea unei ECG pentru referință, înainte de administrarea primei doze de GILENYA.
 - efectuarea unei măsurători a tensiunii arteriale înainte de administrarea primei doze de GILENYA.
 - efectuarea unor analize de laborator a funcției hepatice, inclusiv valori ale transaminazelor și bilirubinei, (în decurs de 6 luni), înainte de începerea tratamentului.
 - efectuarea unei examinări oftalmologice înainte de începerea tratamentului cu GILENYA la pacienții cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită.
 - Înainte de începerea tratamentului trebuie confirmat un rezultat negativ la testul de sarcină.
 - Într-un interval de maximum 6 ore după administrarea primei doze
 - monitorizarea pacientului timp de 6 ore de la administrarea primei doze de GILENYA pentru semne și simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului și tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a ECG-ului;
 - efectuarea unei ECG la sfârșitul perioadei de monitorizare de 6 ore.
 - >6 până la 8 ore de la administrarea primei doze
 - dacă, după intervalul de 6 ore, frecvența cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim 2 ore și până când frecvența cardiacă crește din nou.
- Recomandare pentru reinițierea tratamentului cu GILENYA după întreruperea acestuia:
Se recomandă aceeași urmărire după administrarea primei doze atunci când tratamentul este întrerupt timp de:
 - o zi sau mai mult în timpul primelor 2 săptămâni de tratament;
 - peste 7 zile în săptămânile 3 și 4 de tratament;
 - peste 2 săptămâni după minimum 1 lună de tratament.

- Recomandare privind monitorizarea peste noapte după administrarea primei doze (sau dacă urmărirea după administrarea primei doze se aplică în timpul reinițierii tratamentului):
 - Prelungirea monitorizării frecvenței cardiace cel puțin peste noapte într-o unitate medicală și până la rezolvarea simptomelor la pacienții care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reinițierea tratamentului. După a doua doză de GILENYA, repetați urmărirea ca după administrarea primei doze;
 - Prelunghiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală și până la soluționarea problemelor la pacienții:
 - cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;
 - când, după intervalul de 6 ore, au apărut:
 - a. frecvența cardiacă <45 bpm, <55 bpm la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă sau <60 bpm la pacienții copii cu vârsta de 10 ani și sub 12 ani;
 - b. nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;
 - c. interval QTc ≥ 500 msec.

- GILENYA este contraindicat la pacienții cu:
 - Sindrom cunoscut de imunodeficiență.
 - Pacienți cu risc crescut de apariție a infecțiilor oportuniste, inclusiv pacienți imunocompromiși (inclusiv pacienți care, în prezent, utilizează terapii imunosupresoare sau cei imunocompromiși de terapii anterioare).
 - Infecții active severe, infecții cronice active (hepatită, tuberculoză).
 - Neoplazii active cunoscute.
 - Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
 - În 6 luni anterioare, infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).
 - Aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmice cu medicamente antiaritmice de clasa Ia sau III.
 - Bloc atrioventricular (AV) de gradul II Mobitz tip II sau bloc AV de gradul III sau sindromul sinusului bolnav, dacă pacienții nu au stimulator cardiac.
 - Pacienți cu interval QTc ≥ 500 msec la momentul inițial.
 - Femei gravide și femei cu potențial fertil care nu utilizează contracepție eficace;
 - Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

- GILENYA nu este recomandat la pacienții cu:
 - bloc cardiac sino-atrial;
 - prelungire a QTc >470 msec (pacienți adulți, de sex feminin), QTc >460 msec (pacienți copii și adolescenți, de sex feminin) sau >450 msec (pacienți adulți și copii și adolescenți, de sex masculin);
 - antecedente de stop cardiac;
 - apnee nocturnă severă;
 - antecedente de bradicardie simptomatică;
 - antecedente de sincopă recurentă;
 - hipertensiune arterială necontrolată.

Dacă este avut în vedere tratamentul cu GILENYA la acești pacienți, beneficiile anticipate trebuie să depășească posibilele riscuri, trebuie cerut sfatul unui cardiolog pentru a stabili monitorizarea optimă și se recomandă monitorizarea prelungită cel puțin peste noapte.

- Tratamentul cu GILENYA nu este recomandat la pacienții care iau concomitent medicamente care sunt cunoscute că scad frecvența cardiacă. Dacă este avut în vedere tratamentul cu GILENYA la acești pacienți, beneficiile anticipate trebuie să depășească posibilele riscuri, trebuie cerut sfatul unui cardiolog pentru schimbarea la un tratament care nu încetinește frecvența cardiacă sau, dacă nu este posibil, pentru a stabili monitorizarea optimă. Se recomandă monitorizare prelungită cel puțin peste noapte.

- GILENYA scade numărul de limfocite periferice. Numărul de limfocite periferice trebuie verificat la toți pacienții (CBC) înainte de începerea tratamentului (în decurs de 6 luni sau după întreruperea definitivă a terapiei anterioare) și monitorizat în timpul tratamentului cu GILENYA. Trebuie întrerupt tratamentul dacă numărul de limfocite este confirmat ca fiind $<0,2 \times 10^9/l$. Trebuie administrată doza aprobată de 0,5 mg o dată pe zi (sau de 0,25 mg o dată pe zi, la pacienții copii cu vârsta de 10 ani și peste această vârstă, cu masa corporală ≤ 40 kg) când se reia administrarea Gilenya. Nu au fost aprobate alte scheme terapeutice.
- GILENYA are un efect imunosupresor care predispune pacienții la un risc de infecții, inclusiv infecții oportuniste care pot fi letale, și crește riscul de dezvoltare a limfoamelor (inclusiv micozită fungoidă) și altor neoplazii, mai ales cutanate. Supravegherea trebuie să includă măsuri de urmărire atât pentru neoplazii cutanate, cât și pentru micozite fungice. Medicii trebuie să monitorizeze atent pacienții, mai ales pe cei cu afecțiuni concomitente sau factori cunoscuți, cum este terapia anterioară cu imunosupresoare. Dacă se suspectează acest risc, medicul trebuie să aibă în vedere întreruperea tratamentului de la caz la caz.
 - Trebuie să se întârzie începerea tratamentului la pacienții cu o infecție activă severă, până la rezolvarea acesteia. Trebuie avută în vedere oprirea tratamentului în timpul infecțiilor grave. Tratamentele anti-neoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare nu trebuie administrate concomitent din cauza riscului apariției efectelor cumulative asupra sistemului imunitar. Din același motiv, decizia de administrare a unui tratament concomitent prelungit cu corticosteroizi trebuie luată după o evaluare atentă.
 - Se recomandă măsuri de urmărire în cazul carcinoamelor cu celule bazale și alte neoplazii cutanate, inclusiv melanom malign, carcinom cu celule scuamoase, sarcom Kaposi și carcinom cu celule Merkel, cu examinarea pielii înainte a începerea tratamentului și ulterior la intervale de 6 - 12 luni, în funcție de evaluarea clinică. Pacienții trebuie trimiși la medicul dermatolog dacă sunt identificate leziuni suspecte. Se atenționează pacienții împotriva expunerii neprotejate la lumina solară. Acești pacienți nu trebuie tratați cu fototerapie concomitentă cu radiații UV-B sau fotochimioterapie PUVA.
- Recomandări specifice privind vaccinarea pentru pacienți care încep GILENYA în prezent.
 - Se va verifica status-ul virusului varicelo-zosterian (VZV) la pacienții fără antecedente de varicelă confirmate de un profesionist în domeniul sănătății sau documentație privind efectuarea unei scheme complete de vaccinare pentru varicelă. Dacă aceasta nu a fost efectuată, se recomandă efectuarea unei scheme complete de vaccinare pentru varicelă și începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se obține efectul complet al vaccinării.
- Pacienții trebuie instruiți să informeze imediat medicul prescriptor la apariția semnelor și simptomelor infecțiilor timp de până la două luni după întreruperea tratamentului cu GILENYA.
 - Trebuie efectuată o evaluare promptă pentru diagnosticare la pacienții cu simptome și semne ale encefalitei, meningitei sau meningoencefalitei; trebuie inițiat tratament adecvat, dacă aceasta este diagnosticată.
 - În timpul tratamentului cu GILENYA, au fost raportate cazuri grave, cu potențial letal sau, uneori, letale de encefalită, meningită sau meningoencefalită, cauzate de virusul herpes simplex (HSV) și VZV.
 - Au fost primite raportări de meningită criptococică (uneori letale) după aproximativ 2-3 ani de tratament, cu toate că o relație exactă cu durata tratamentului este necunoscută.

- Cazuri de PML au apărut după aproximativ 2-3 ani de tratament în monoterapie deși o relație exactă cu durata tratamentului este necunoscută.
Medicii trebuie să fie atenți la simptomele clinice sau la rezultate ale RMN-urilor care sugerează PML. Dacă se suspectează PML, tratamentul cu GILENYA trebuie suspendat până când PML a fost exclusă.
- După punerea pe piață, a fost raportată infecție cu papiloma virus (HPV), inclusiv papiloame, displazie, negi și cancer asociat cu HPV. Pacienților li se recomandă test de screening, inclusiv test Papanicolau, precum și vaccinare pentru cancerul asociat HPV, conform protocolului standard.
- Trebuie avută în vedere o evaluare oftalmologică completă:
 - la 3-4 luni de la începerea tratamentului cu GILENYA pentru detectarea timpurie a afectării vizuale cauzate de edem macular indus de medicamente;
 - în timpul tratamentului cu GILENYA la pacienți cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită.
- GILENYA este teratogen. Este contraindicat la femeile cu potențial fertil (inclusiv adolescente) care nu utilizează metode contraceptive eficiente și la femeile gravide.
 - Înainte de începerea tratamentului trebuie confirmat un rezultat negativ la testul de sarcină, care trebuie repetat la intervale adecvate de timp.
 - Femeile cu potențial fertil, inclusiv adolescentele, părinții (sau reprezentanții lor legali) și aparținătorii trebuie consiliați înainte de începerea tratamentului și, ulterior, în mod regulat cu privire la riscurile severe ale GILENYA asupra fătului, cu ajutorul cardului de avertizare al pacientului cu privire la sarcină.
 - Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și pe o perioadă de minimum două luni după întreruperea tratamentului.
 - Pe durata tratamentului, femeile nu trebuie să rămână gravide. Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului, administrarea GILENYA trebuie întreruptă definitiv. La întreruperea tratamentului cu GILENYA din cauza sarcinii sau pentru planificarea unei sarcini, trebuie avută în vedere posibila recidivă a bolii. Trebuie oferite recomandări medicale cu privire la riscul efectelor nocive asupra fătului asociate cu tratamentul cu GILENYA și trebuie efectuate ecografiile.
 - Administrarea GILENYA trebuie oprită cu 2 luni înainte de planificarea unei sarcini.
 - Medicii sunt încurajați să înscrie pacientele gravide sau acestea se pot înscrie singure în registrul de sarcini cu expunere la GILENYA.
- Au fost raportate unele cazuri de insuficiență hepatică acută, care au necesitat transplant hepatic, și afectare hepatică clinic semnificativă. Prin urmare, funcția hepatică trebuie monitorizată cu atenție.
 - Înainte de începerea tratamentului, trebuie să fie disponibile valori recente (și anume, din ultimele 6 luni) ale transaminazelor și bilirubinei;
 - În timpul tratamentului, în absența simptomelor clinice, valorile transaminazelor hepatice și ale bilirubinemiei trebuie monitorizate în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 de administrare a terapiei și, periodic, ulterior, până la 2 luni de la întreruperea definitivă a Gilenya;

- În timpul tratamentului, în absența simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt de 3 ori mai mari, dar sub 5 ori limita superioară a normalului (LSN), fără o creștere a bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, inclusiv măsurători ale bilirubinemiei și fosfatazei alcaline (ALP), pentru a stabili dacă apar în continuare creșteri și pentru a discerne dacă este prezentă o altă etiologie a disfuncției hepatice. Dacă valorile transaminazelor hepatice sunt de minimum 5 ori LSN sau de minimum 3 ori LSN, în asocieră cu o creștere a bilirubinemiei, administrarea GILENYA trebuie întreruptă. Monitorizarea hepatică trebuie continuată. Dacă valorile serice revin la normal (inclusiv dacă este identificată o altă cauză a disfuncției hepatice), administrarea GILENYA poate fi reluată pe baza unei evaluări atente risc-beneficiu a pacientului.
- Trebuie administrată doza aprobată de 0,5 mg o dată pe zi (sau 0,25 mg o dată pe zi, la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste, cu o masă corporală de ≤ 40 kg). Nu au fost aprobate alte scheme terapeutice.
- După punerea pe piață, rar a fost observată o exacerbare a bolii la unii pacienți care au oprit administrarea GILENYA. Trebuie avută în vedere posibilitatea reapariției unei activități excepțional de intense a bolii.
- Au fost raportate cazuri de convulsii, inclusiv status epilepticus. Medicii trebuie să fie atenți la convulsii, mai ales la pacienții cu boli preexistente sau cu antecedente sau istoric familial de epilepsie.
- Medicii trebuie să reevalueze anual beneficiul tratamentului cu GILENYA, comparativ cu riscul la fiecare pacient, mai ales la pacienții copii și adolescenți.
- Medicii trebuie să furnizeze pacienților/părinților/apartinătorilor ghidul destinat pacientului/părinților/apartinătorilor și cardul de avertizare al pacientului cu privire la sarcină.

Per total, profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți este similar celui de la adulți și, prin urmare, atenționările și precauțiile valabile pentru adulți se aplică și pacienților copii și adolescenți.

Mai ales la pacienții copii și adolescenți, medicii trebuie, de asemenea:

- să evalueze stadiul Tanner și să măsoare înălțimea și greutatea pacienților, ca parte a protocolului standard;
- să efectueze monitorizare cardiovasculară;
- să ia măsuri de precauție la administrarea primei doze / când pacienții trec de la doza zilnică de 0,25 mg la doza zilnică de 0,5 mg, din cauza posibilității de apariție a bradiaritmiei;
- să monitorizeze pacientul pentru semne și simptome ale depresiei și anxietății;
- să pună un accent special pe complianța la tratament și utilizarea greșită la pacienți, mai ales privind întreruperea tratamentului și necesitatea repetării monitorizării cardiovasculare;
- să accentueze efectele imunosupresoare ale GILENYA;
- să efectueze o schemă completă de vaccinare înainte de a începe tratamentul cu GILENYA;
- să furnizeze recomandări privind monitorizarea convulsiilor.

Ghidul pentru pacient/părinți/aparținători

Ghidul pentru pacient/părinți/aparținători trebuie să conțină următoarele elemente cheie pentru pacienți:

- ce este GILENYA și cum funcționează;
- ce este scleroza multiplă;
- pacienții trebuie să citească cu atenție prospectul înainte de a începe tratamentul și să-l păstreze pentru situația în care trebuie să-l recitească pe durata tratamentului;
- importanța raportării reacțiilor adverse.
- pacienților li se va efectua un ECG inițial și o măsurătoare a tensiunii arteriale înainte de a li se administra prima doză de Gilenya;
- trebuie monitorizată frecvența cardiacă timp de 6 ore după administrarea primei doze de GILENYA, inclusiv verificări ale pulsului și tensiunii arteriale la fiecare oră. Pacienții pot fi monitorizați printr-un ECG continuu pe durata primelor 6 ore. De asemenea, trebuie efectuat un ECG la un interval de 6 ore și, în unele situații, monitorizarea poate implica rămânerea peste noapte la unitatea medicală;
- pacienții trebuie să se adreseze medicului în cazul în care tratamentul este întrerupt, deoarece este posibil să fie necesară repetarea urmării la administrarea primei doze, în funcție de durata întreruperii tratamentului și timpul scurs de la începerea tratamentului cu GILENYA.
- pacienții trebuie să raporteze imediat simptomele care indică o frecvență cardiacă scăzută (cum sunt amețeli, vertij, greață sau palpitații) după prima doză de GILENYA;
- Gilenya nu este recomandat la pacienții cu boală cardiacă sau la cei care iau concomitent medicamente cunoscute că scad frecvența cardiacă, iar aceștia trebuie să spună oricărui medic la care merg că sunt sub tratament cu GILENYA;
- semnele și simptomele de infecție, care trebuie raportate imediat către medicul prescriptor în timpul tratamentului cu GILENYA și timp de până la două luni după întreruperea acestuia, inclusiv următoarele:
 - Cefalee însoțită de rigiditatea gâtului, sensibilitate la lumină, febră, simptome similare gripei, greață, erupții cutanate tranzitorii, zona zoster și/sau confuzie sau convulsii (crize) (acestea pot fi simptome ale meningitei și/sau encefalitei, cauzată de o infecție fungică, sau virală);
 - Simptome cum sunt slăbiciune, modificări ale acuității vizuale sau simptome noi/agravate ale SM (acestea pot fi simptome ale leucoencefalopatiei multifocale progresive [LMP]).
- medicul prescriptor va evalua necesitatea efectuării unui screening pentru cancer, inclusiv un test Papanicolau, precum și vaccinarea pentru cancerul asociat cu HPV, conform protocolului standard;
- Trebuie raportate imediat către medicul prescriptor orice simptome ale afectării vederii în timpul tratamentului cu GILENYA și timp de până la două luni după întreruperea acestuia;
- GILENYA este teratogen. Femeile cu potențial fertil, inclusiv adolescentele trebuie:
 - să fie informate înainte de începerea tratamentului și, ulterior, în mod regulat, de către medicul lor cu privire la riscurile grave ale GILENYA pentru făt și cu privire la contraindicația la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode eficiente de contracepție, și cu ajutorul cardului de avertizare al pacientului cu privire la sarcină;
 - să obțină un rezultat negativ la testul de sarcină înainte de a începe administrarea GILENYA;
 - să utilizeze metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu GILENYA și timp de minim două luni de la întreruperea acestuia.
 - să raporteze imediat medicului prescriptor apariția unei sarcini (dorite sau nedorite) în timpul tratamentului și timp de două luni de la întreruperea tratamentului cu GILENYA.
- Trebuie efectuată o analiză a funcției hepatice înainte de începerea tratamentului; trebuie efectuată monitorizarea funcției hepatice în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 în timpul tratamentului cu GILENYA și, periodic, ulterior, până la 2 luni de la întreruperea definitivă a Gilenya. Pacienții trebuie să informeze medicul dacă observă îngălbenirea albului ochilor, urină anormal de închisă la culoare, durere în flancul drept al stomacului, oboseală, apetit alimentar scăzut sau greață și vărsături inexplicabile, deoarece acestea pot fi semne ale unei afectări hepatice;

- La pacienții cu scleroză multiplă tratați cu GILENYA au fost raportate neoplazii cutanate. Pacienții trebuie să informeze medicul imediat dacă observă modificări. Simptomele unui cancer al pielii pot include creșterea sau modificări anormale ale țesuturilor pielii (de exemplu, alunițe neobișnuite), cu modificarea în timp a culorii, formei sau dimensiunii;
- Pot apărea convulsii. Medicul trebuie informat cu privire la boli preexistente sau antecedente familiale de epilepsie;
- Întreruperea tratamentului cu GILENYA poate determina revenirea activității bolii. Medicul prescriptor trebuie să decidă dacă și cum pacientul trebuie monitorizat după oprirea administrării GILENYA.

Mai ales la pacienții copii și adolescenți:

Trebuie avute în vedere următoarele:

- Medicii trebuie să evalueze stadiul Tanner și să măsoare înălțimea și greutatea pacienților conform protocolului standard;
- Trebuie luate măsuri de precauție la administrarea primei doze de GILENYA și atunci când atunci când pacienții trec de la doza zilnică de 0,25 mg la doza zilnică de 0,5 mg;
- Se cunoaște că depresia și anxietatea apar cu frecvență crescută la pacienții cu scleroză multiplă și De asemenea, au fost raportate la pacienții copii și adolescenți tratați cu GILENYA;
- Recomandări privind monitorizarea cardiacă;
- Pacienții trebuie să asigure complianța la tratament și să evite utilizarea greșită, mai ales întreruperea tratamentului și repetarea monitorizării cardiovasculare;
- Semne și simptome ale infecțiilor;
- Recomandare pentru monitorizarea convulsiilor.

Cardul de avertizare al pacientului cu privire la sarcină

Cardul de avertizare al pacientului cu privire la sarcină va conține următoarele mesaje-cheie:

- GILENYA este contraindicat în sarcină și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode eficiente de contracepție.
- Medicii vor asigura consiliere înainte de începerea tratamentului și, ulterior, în mod regulat, privind riscul teratogen al GILENYA și acțiunile necesare pentru reducerea la minimum a riscurilor.
- Pacienții trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu GILENYA.
- Trebuie efectuat un test de sarcină și rezultatul negativ la acesta trebuie verificat de medic înainte de începerea tratamentului. Testul trebuie repetat la intervale regulate de timp.
- Pacienții vor fi informați de medicul lor cu privire la necesitatea metodelor contraceptive eficiente în timpul administrării tratamentului și timp de 2 luni după întreruperea definitivă.
- Medicii vor asigura consiliere în cazul apariției sarcinii și în evaluarea oricărui rezultat al oricărei sarcini.
- Pe durata tratamentului, femeile nu trebuie să rămână gravide. Dacă o femeie rămâne gravidă sau dorește să rămână gravidă, administrarea GILENYA trebuie întreruptă.
- Pacienții trebuie să informeze imediat medicul dacă apare o agravare a sclerozei multiple după întreruperea tratamentului cu GILENYA.
- Femeile expuse la GILENYA pe durata sarcinii sunt încurajate să se înscrie în registrul sarcinilor cu expunere la medicamente, registru care monitorizează rezultatele sarcinii.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Efectuarea unui studiu prospectiv, tip cohortă, care evaluează incidența reacțiilor adverse cardiovasculare la pacienții care încep tratamentul cu GILENYA pentru scleroză multiplă recidivantă-remitentă pe baza unui protocol aprobat de CHMP.	Raportul final al studiului până la 30 aprilie 2021

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU AMBALAJ UNITAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GILENYA 0,25 mg capsule
fingolimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O capsulă conține 0,25 mg fingolimod (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Fiecare capsulă trebuie înghițită întreagă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/677/008 28 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

GILENYA 0,25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE PENTRU AMBALAJ UNITAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GILENYA 0,25 mg capsule
fingolimod

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU AMBALAJ UNITAR, CONȚINÂND BLISTERE CU DOZE UNITARE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GILENYA 0,25 mg capsule
fingolimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O capsulă conține 0,25 mg fingolimod (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 x 1 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Fiecare capsulă trebuie înghițită întreagă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/677/007 7 x 1 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

GILENYA 0,25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE CU DOZE UNITARE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GILENYA 0,25 mg capsule
fingolimod

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU AMBALAJ UNITAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GILENYA 0,5 mg capsule
fingolimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O capsulă conține 0,5 mg fingolimod (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 capsule
98 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Fiecare capsulă trebuie înghițită întreagă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

GILENYA 0,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE CU DOZE UNITARE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GILENYA 0,5 mg capsule
fingolimod

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU AMBALAJ UNITAR TIP PORTOFEL

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GILENYA 0,5 mg capsule
fingolimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O capsulă conține 0,5 mg fingolimod (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 capsule
28 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Fiecare capsulă trebuie înghițită întreagă.

Pentru a deschide: Apăsând ferm pe butonul 1, trageți de butonul 2.

Săptămâna
Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/677/002

7 capsule

EU/1/11/677/003

28 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU CONȚINÂND CUTII - PORTOFEL (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GILENYA 0,5 mg capsule
fingolimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O capsulă conține 0,5 mg fingolimod (sun formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 84 (3 ambalaje a 28) capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Fiecare capsulă trebuie înghițită întreagă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/677/004 84 capsule (3 ambalaje a 28)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

GILENYA 0,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU - PORTOFEL (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GILENYA 0,5 mg capsule
fingolimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O capsulă conține 0,5 mg fingolimod (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 capsule.
Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Fiecare capsulă trebuie înghițită întreagă.

Pentru a deschide: Apăsând ferm pe butonul 1, trageți de butonul 2.

Săptămâna
Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/677/004

84 capsule (3 ambalaje a 28)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE INCLUSE ÎN PORTOFEL

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GILENYA 0,5 mg
fingolimod

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU AMBALAJ UNITAR CONȚINÂND BLISTERE CU DOZE UNITARE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GILENYA 0,5 mg capsule
fingolimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O capsulă conține 0,5 mg fingolimod (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 x 1 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Fiecare capsulă trebuie înghițită întreagă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

GILENYA 0,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE CU DOZE UNITARE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GILENYA 0,5 mg capsule
fingolimod

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Gilenya 0,25 mg capsule Gilenya 0,5 mg capsule fingolimod

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Gilenya și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Gilenya
3. Cum să luați Gilenya
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Gilenya
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Gilenya și pentru ce se utilizează

Ce este Gilenya

Gilenya conține substanța activă fingolimod.

Pentru ce se utilizează Gilenya

Gilenya se utilizează la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 10 ani și peste) pentru tratarea sclerozei multiple recidivante-remitente (SM), mai ales la:

- Pacienți care nu au prezentat un răspuns în ciuda tratamentului cu un medicament pentru SM. sau
- Pacienți cu SM severă, cu evoluție rapidă.

Gilenya nu vindecă SM, dar ajută la reducerea numărului de recidive și încetinește progresia problemelor fizice cauzate de SM.

Ce este scleroza multiplă

SM este o afecțiune cronică care afectează sistemul nervos central (SNC), care este format din creier și măduva spinării. În SM, inflamația distruge învelișul protector (numit mielină) din jurul nervilor care fac parte din SNC și împiedică funcționarea adecvată a acestora. Aceasta se numește demielinizare.

SM recidivantă-remitentă se caracterizează prin atacuri repetate (recidive) ale simptomelor sistemului nervos care reflectă inflamație la nivelul SNC. Simptomele variază de la un pacient la altul, dar, în general, implică dificultăți de mers, amorțeală, probleme de vedere sau tulburări de echilibru. Simptomele unei recidive pot dispărea complet când recidiva se încheie, cu toate acestea, unele probleme pot persista.

Cum acționează Gilenya

Gilenya contribuie la protejarea împotriva atacurilor asupra SNC ale sistemului imunitar, scăzând capacitatea anumitor globule albe (limfocite) de a circula liber în organism și împiedicându-le să ajungă la creier și măduva spinării. Aceasta limitează lezarea nervilor în cadrul SM. De asemenea, Gilenya reduce unele reacții imune ale organismului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Gilenya

Nu luați Gilenya

- dacă aveți un **răspuns imunitar scăzut** (cauzat de un sindrom imunodeficiar, o boală sau de medicamente care suprimă sistemul imunitar).
- dacă aveți o **infecție activă severă sau o infecție activă cronică**, cum sunt hepatita sau tuberculoza.
- dacă aveți un **cancer activ**.
- dacă aveți **probleme severe ale ficatului**.
- **dacă, în ultimele 6 luni, ați avut infarct miocardic, angină pectorală, accident vascular cerebral sau semne premergătoare unui accident vascular cerebral sau anumite tipuri de insuficiență cardiacă.**
- dacă aveți anumite tipuri de **ritm neregulat, anormal al bătăilor inimii** (aritmie), incluzând pacienții a căror electrocardiograma (ECG) arată un interval QT prelungit înainte de a începe administrarea Gilenya.
- **dacă luați sau ați luat recent medicamente pentru ritm neregulat al bătăilor inimii**, cum sunt chinidină, disopiramidă, amiodaronă sau sotalol.
- dacă sunteți **gravidă sau femeie cu potențial fertil care nu utilizează metode eficiente de contracepție**.
- **dacă sunteți alergic** la fingolimod sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Dacă vă aflați în oricare din situațiile de mai sus sau nu sunteți sigur, **spuneți medicului dumneavoastră înainte să utilizați Gilenya.**

Atenționări și precauții

Înainte să luați Gilenya, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- **dacă aveți probleme severe de respirație în timpul somnului (apnee nocturnă severă).**
- **dacă vi s-a spus că aveți un rezultat anormal al electrocardiogramei.**
- **dacă aveți simptome determinate de bătăile lente ale inimii (de exemplu amețeli, greață sau palpitații).**
- **dacă luați sau ați luat recent medicamente care vă încetinesc ritmul bătăilor inimii** (cum sunt beta-blocante, verapamil, diltiazem sau ivabradină, digoxină, medicamente anticolinesterazice sau pilocarpină).
- **dacă aveți antecedente de pierdere bruscă a conștienței sau leșin (sincopă).**
- **dacă intenționați să vă vaccinați.**
- **dacă nu ați avut niciodată vărsat de vânt.**
- **dacă aveți sau ați avut tulburări de vedere** sau alte semne de umflare în zona oculară centrală (macula) în partea din spate a ochiului (o afecțiune cunoscută sub denumirea de edem macular, vezi mai jos), inflamație sau infecție la nivelul ochiului (uveită) **sau dacă aveți diabet zaharat** (care poate cauza probleme oculare).
- **dacă aveți probleme cu ficatul.**
- dacă aveți **tensiune arterială mare care nu poate fi controlată prin medicație.**
- dacă aveți **probleme pulmonare severe** sau tuse de fumător.

Dacă vă aflați în oricare din situațiile de mai sus sau nu sunteți sigur, **spuneți medicului dumneavoastră înainte să utilizați Gilenya.**

Bătăi lente ale inimii (bradicardie) și bătăi neregulate ale inimii

La începutul tratamentului sau după administrarea primei doze de 0,5 mg când treceți de la doza zilnică de 0,25 mg, Gilenya duce la încetinirea ritmului inimii. Ca urmare, este posibil să vă simțiți amețit, obosit, să fiți conștient de bătăile inimii dumneavoastră sau să vă scadă tensiunea arterială.

Dacă aceste efecte sunt grave, spuneți medicului dumneavoastră pentru că este posibil să aveți nevoie de tratament imediat. De asemenea, Gilenya poate cauza bătăi neregulate ale inimii, mai ales după prima doză. Ritmul neregulat revine, de obicei, la normal în mai puțin de o zi. Ritmul lent al inimii revine, de obicei, la normal în interval de o lună. În această perioadă, nu se așteaptă, de obicei, efecte semnificative asupra ritmului bătăilor inimii.

Medicul dumneavoastră vă va cere să rămâneți la cabinet sau la spital timp de cel puțin 6 ore, timp în care vi se vor face măsurători ale pulsului și tensiunii arteriale în fiecare oră, după administrarea primei doze de Gilenya sau după administrarea primei doze de 0,5 mg când treceți de la doza zilnică de 0,25 mg, astfel încât să poată fi luate măsuri adecvate în cazul apariției efectelor adverse care apar la începerea tratamentului. Trebuie să vi se efectueze o electrocardiogramă înaintea administrării primei doze de Gilenya și după perioada de 6 ore de urmărire. Medicul dumneavoastră vă poate monitoriza electrocardiograma în mod continuu, în tot acest timp. Dacă, după perioada de 6 ore, aveți un ritm foarte lent sau în scădere sau dacă electrocardiograma care v-a fost efectuată indică modificări, este posibil să trebuiască să fiți monitorizat o perioadă mai lungă de timp (cel puțin încă 2 ore și, posibil, peste noapte) până când acestea dispar. Este posibil ca același lucru să se aplice dacă reluați administrarea Gilenya după o pauză de tratament, în funcție atât de durata pauzei, cât și de durata tratamentului cu Gilenya de dinainte de pauză.

Dacă aveți sau prezentați riscul de a avea ritm neregulat al bătăilor inimii, dacă rezultatul electrocardiogramei care v-a fost efectuată este anormal sau dacă aveți o boală de inimă sau insuficiență cardiacă, este posibil ca Gilenya să nu fie adecvat pentru dumneavoastră.

Dacă aveți antecedente de pierdere bruscă a conștienței sau de ritm cardiac scăzut, este posibil ca Gilenya să nu fie potrivit pentru dumneavoastră. Veți fi evaluat de un cardiolog (specialist în boli de inimă) care vă va recomanda când să începeți tratamentul cu Gilenya, inclusiv veți fi monitorizat peste noapte.

Dacă luați medicamente care pot conduce la încetinirea ritmului bătăilor inimii, este posibil ca Gilenya să nu fie potrivit pentru dumneavoastră. Va trebui să fiți evaluat de un cardiolog care va verifica dacă puteți trece la administrarea altui medicament care nu vă încetinește ritmul bătăilor inimii, pentru a permite tratamentul cu Gilenya. Dacă această schimbare la alt tratament este imposibilă, cardiologul vă va recomanda cum să începeți tratamentul cu Gilenya, inclusiv veți fi monitorizat peste noapte.

Dacă nu ați avut niciodată vărsat de vânt

Dacă nu ați avut niciodată vărsat de vânt, medicul dumneavoastră vă va verifica imunitatea împotriva virusului care o cauzează (virusul varicela zoster). Dacă nu sunteți protejat împotriva acestui virus, este posibil să aveți nevoie de un vaccin înainte de a începe tratamentul cu Gilenya. În acest caz, după finalizarea schemei complete de vaccinare, medicul dumneavoastră va întârzia începerea tratamentului cu Gilenya cu o lună.

Infecții

Gilenya reduce numărul de globule albe (mai ales numărul de limfocite). Globulele albe luptă împotriva infecțiilor. În timpul tratamentului cu Gilenya (și până la 2 luni de la întreruperea acestuia), este posibil să contactați mai ușor infecții. Orice infecție pe care o aveți deja poate să se agraveze. Infecțiile pot fi grave și pot pune viața în pericol. Dacă credeți că aveți o infecție, dacă aveți febră, aveți simptome de gripă, zona zoster sau durere de cap însoțită de rigiditate a gâtului, sensibilitate la lumină, greață, erupție trecătoare pe piele și/sau confuzie sau convulsii (crize) (acestea pot fi simptome ale meningitei și/sau encefalitei cauzate de o infecție fungică sau infecție virală herpetică), contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră, pentru că acestea pot fi grave și vă pot pune viața în pericol.

În cazul în care considerați că scleroza multiplă se agravează (de exemplu, stare de slăbiciune sau modificări ale vederii) sau dacă observați orice simptome noi, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece acestea pot fi simptome ale unei boli rare a creierului, cauzate de o infecție, numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). LMP este o boală gravă care poate duce la handicap sever sau deces. Medicul dumneavoastră va avea în vedere efectuarea unui examen RMN pentru a vă evalua situația și va decide dacă trebuie să opriți administrarea Gilenya.

La pacienții tratați cu Gilenya au fost raportate infecție cu papiloma virus (HPV), inclusiv papiloame, displazie, negi și cancer asociat cu HPV. Medicul dumneavoastră va avea în vedere dacă aveți nevoie de vaccinare împotriva HPV înainte de a începe tratamentul. Dacă sunteți femeie, medicul dumneavoastră vă va recomanda și un test de screening pentru HPV.

Edem macular

Înainte de a începe tratamentul cu Gilenya, dacă aveți sau ați avut tulburări de vedere sau alte semne de umflare în zona oculară centrală din spatele ochiului (macula), dacă ați avut inflamație sau infecție a ochiului (uveită) sau aveți diabet zaharat, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande efectuarea unei examinări oftalmologice.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande efectuarea unei examinări oftalmologice la 3 până la 4 luni de la începerea tratamentului cu Gilenya.

Macula este o zonă mică a retinei situată în partea din spate a ochiului care vă permite să vedeți clar și în profunzime forme, culori și detalii. Gilenya poate conduce la umflarea maculei, o afecțiune cunoscută sub denumirea de edem macular. Umflarea are loc, de obicei, în primele 4 luni de tratament cu Gilenya.

Șansele dumneavoastră de a dezvolta un edem macular sunt mai mari dacă aveți **diabet zaharat** sau ați avut o inflamație a ochiului, numită uveită. În aceste cazuri, medicul dumneavoastră vă va recomanda efectuarea de controale regulate la ochi, pentru a detecta edemul macular.

Dacă ați avut edem macular, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a relua tratamentul cu Gilenya.

Edemul macular poate cauza apariția unor simptome oculare similare unui atac SM (nevrită optică). La începutul tratamentului, este posibil să nu aveți niciun simptom. Asigurați-vă că spuneți medicului dumneavoastră care sunt modificările suferite de vederea dumneavoastră. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande efectuarea unei examinări oftalmologice, mai ales dacă:

- centrul vederii dumneavoastră devine încetșosat sau prezintă umbre;
- vă apare un punct orb în centrul vederii dumneavoastră;
- aveți probleme cu perceperea culorilor sau detaliilor fine.

Teste ale funcției hepatice

Dacă ați avut probleme hepatice severe, nu trebuie să luați Gilenya. Gilenya vă poate afecta funcția hepatică. Probabil nu veți observa niciun simptom, dar, dacă veți observa îngălbenire a pielii sau albului ochilor, urină de culoare anormal de închisă (de culoare maronie), durere în partea dreaptă a stomacului (abdomenului), oboseală, senzație de foame mai puțin accentuată decât de obicei sau aveți greață sau vărsături inexplicabile, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome după începerea tratamentului cu Gilenya, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Înainte, în timpul și după tratament, medicul dumneavoastră vă va solicita analize de sânge pentru monitorizarea valorilor funcției hepatice. Dacă rezultatele analizelor indică o problemă cu ficatul, este posibil să fie necesar să întrerupeți tratamentul cu Gilenya.

Tensiune arterială mare

Deoarece Gilenya cauzează o ușoară creștere a tensiunii arteriale, este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice regulat tensiunea arterială.

Probleme cu plămâni

Gilenya are un efect ușor asupra funcției plămânilor. Pacienții cu probleme pulmonare severe sau care suferă de tuse asociată fumului pot prezenta șanse mai mari de a dezvolta reacții adverse.

Analize de sânge

Efectul dorit al tratamentului cu Gilenya este reducerea numărului de globule albe din sângele dumneavoastră. De regulă, acesta va reveni la normal în 2 luni de la întreruperea tratamentului. Dacă aveți nevoie de orice analize de sânge, spuneți medicului că luați Gilenya. În caz contrar, este posibil ca medicul să nu înțeleagă rezultatele analizelor, iar, pentru anumite tipuri de analize de sânge, este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă ia mai mult sânge decât de obicei.

Înainte de a începe tratamentul cu Gilenya, medicul dumneavoastră va confirma dacă aveți un număr suficient de globule albe în sânge și vă poate recomanda repetarea testelor în mod regulat. În cazul în care nu aveți un număr suficient de globule albe în sânge, este posibil să fie necesar să întrerupeți tratamentul cu Gilenya.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)

S-a raportat rar o afecțiune numită sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR) la pacienții cu SM tratați cu Gilenya. Simptomele pot include apariția bruscă a durerii severe de cap, confuziei, crizelor convulsive și modificărilor acuității vizuale. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste simptome în timpul tratamentului cu Gilenya, pentru că aceasta poate fi gravă.

Cancer

La pacienții cu scleroză multiplă, tratați cu Gilenya, au fost raportate cancere ale pielii. Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă observați orice noduli pe piele (de exemplu, noduli strălucitori, sub formă de perlă), pete sau leziuni deschise care nu se vindecă în decursul câtorva săptămâni. Simptomele cancerului de piele pot include excrescențe anormale sau modificări ale țesuturilor pielii (de exemplu, alunițe anormale), care prezintă o modificare în timp a culorii, formei sau dimensiunii. Înainte de a începe tratamentul cu Gilenya, este necesară o examinare a pielii pentru a verifica dacă aveți orice noduli pe piele. Medicul dumneavoastră va efectua, de asemenea, examinări regulate ale pielii dumneavoastră în timpul tratamentului cu Gilenya. Dacă aveți probleme cu pielea, medicul dumneavoastră vă poate trimite la un medic dermatolog, care, după consultație, poate decide dacă este important pentru dumneavoastră să fiți examinat în mod regulat.

A fost raportat un tip de cancer al sistemului limfatic (limfom) la pacienții cu SM tratați cu Gilenya.

Expunerea la soare și protecția solară

Fingolimod vă slăbește sistemul imun, ceea ce crește riscul de apariție a cancerelor, mai ales a celor de piele. Trebuie să vă limitați expunerea la soare și raze UV:

- purtând îmbrăcăminte adecvată de protecție.
- aplicând regulat protecție solară cu factor crescut de protecție UV.

Leziuni neobișnuite la nivelul creierului, asociate cu recidiva SM

Au fost raportate cazuri rare de leziuni neobișnuite de mari la nivelul creierului, asociate cu recidiva SM, la pacienții tratați cu Gilenya. În cazul recidivei severe, medicul dumneavoastră va avea în vedere efectuarea unui examen RMN, pentru a evalua acest aspect și va decide dacă trebuie să opriți administrarea Gilenya.

Trecerea de la alte tratamente la Gilenya

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă treacă direct de la tratamentul cu beta interferon, glatiramer acetat sau dimetil fumarat la Gilenya dacă nu există semne de anomalii cauzate de tratamentul dumneavoastră anterior. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă efectueze un test de sânge pentru a exclude aceste anomalii. După întreruperea tratamentului cu natalizumab, este posibil să fie necesar să așteptați 2-3 luni înainte de începerea tratamentului cu Gilenya. Pentru a trece de la tratamentul cu teriflunomid, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să așteptați o anumită perioadă de timp sau să fiți supus unei proceduri de eliminare accelerată. Dacă ați fost tratat cu alemtuzumab, sunt necesare o evaluare serioasă și o discuție cu medicul dumneavoastră, pentru a decide dacă Gilenya este adecvat pentru dumneavoastră.

Femei cu potențial fertil

Dacă este utilizat pe durata sarcinii, Gilenya poate afecta negativ fătul. Înainte de a începe tratamentul cu Gilenya, medicul dumneavoastră vă va explica riscul asociat tratamentului și vă va cere să efectuați un test de sarcină, pentru a vă asigura că nu sunteți gravidă. Medicul dumneavoastră vă va da un card care vă va explica de ce nu trebuie să deveniți gravidă atunci când luați Gilenya. De asemenea, vă va explica ce trebuie să faceți pentru a evita sarcina în timpul administrării Gilenya. Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de 2 luni de la întreruperea tratamentului (vezi punctul „Sarcina și alăptarea”).

Agravarea sclerozei multiple după oprirea tratamentului cu Gilenya

Nu opriți administrarea Gilenya sau nu schimbați doza fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă considerați că scleroza dumneavoastră multiplă se agravează după ce ați oprit tratamentul cu Gilenya. Acest lucru poate fi grav (vezi „Dacă încetați să luați Gilenya” de la pct. 3 și, de asemenea, pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Vâstnici

Experiența privind Gilenya la pacienți vârstnici de peste 65 de ani este limitată. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți vreo îngrijorare.

Copii și adolescenți

Gilenya nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 10 ani, deoarece nu a fost studiat la pacienții cu SM la această categorie de vârstă.

Atenționările și precauțiile enumerate mai sus se aplică și la copii și adolescenți. Informațiile următoare sunt importante mai ales pentru copii și adolescenți și aparținătorii acestora:

- Înainte de a începe administrarea Gilenya, medicul dumneavoastră va verifica stadiul vaccinărilor dumneavoastră. Dacă nu ați efectuat anumite vaccinări, poate fi necesar să le faceți înainte de a putea începe administrarea Gilenya.
- La prima administrare a Gilenya sau când treceți de la doza zilnică de 0,25 mg la o doză zilnică de 0,5 mg, medicul dumneavoastră vă va monitoriza frecvența cardiacă (a se vedea „Bătăi lente ale inimii (bradicardie) și bătăi neregulate ale inimii” de mai sus).
- Dacă prezentați convulsii sau crize înainte sau în timpul administrării Gilenya, spuneți medicului dumneavoastră.
- Dacă suferiți de depresie sau anxietate sau dacă deveniți deprimat sau anxios în timp ce luați Gilenya, spuneți medicului dumneavoastră. Este posibil să fie necesar să fiți monitorizat mai atent.

Gilenya împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente:

- **Medicamentele care suprimă sau modulează sistemul imunitar**, inclusiv **alte medicamente utilizate pentru tratarea SM**, cum sunt beta interferon, acetat de glatiramer, natalizumab, mitoxantron, teriflunomid, dimetil fumarat sau alemtuzumab. Nu trebuie să utilizați Gilenya împreună cu astfel de medicamente, deoarece acest lucru ar putea accentua efectul asupra sistemului imunitar (vezi și „Nu luați Gilenya”).
- **Corticosteroizi**, din cauza unui efect suplimentar posibil asupra sistemului imunitar.
- **Vaccinuri**. Dacă aveți nevoie să vi se administreze un vaccin, cereți mai întâi sfatul medicului. În timpul și într-un interval de până la 2 luni după tratamentul cu Gilenya, nu trebuie să vi se administreze anumite tipuri de vaccinuri (vaccinuri cu virusuri atenuate vii) deoarece acestea ar putea declanșa infecția pe care era de așteptat să o prevină. Este posibil ca alte vaccinuri să nu funcționeze la fel de bine ca de obicei dacă sunt administrate în această perioadă.
- **Medicamente care încetinesc ritmul cardiac** (de exemplu beta-blocante, cum este atenolol). Utilizarea Gilenya împreună cu astfel de medicamente ar putea accentua efectul asupra ritmului cardiac în primele zile de la începerea tratamentului cu Gilenya.
- **Medicamente pentru ritm cardiac neregulat**, cum sunt chinidină, disopiramidă, amiodaronă sau sotalol. Nu utilizați Gilenya dacă luați un astfel de medicament pentru că acesta ar putea accentua efectul asupra ritmului cardiac neregulat (vezi și „Nu luați Gilenya”).
- **Alte medicamente:**
 - inhibitori de protează, antimicrobiene cum sunt ketoconazol, antifungice azole, claritromicină sau telitromicină.
 - carbamazepină, rifampicină, fenobarbital, fenitoină, efavirenz sau sunătoare (risc potențial de eficacitate scăzută a Gilenya).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Nu utilizați Gilenya în timpul sarcinii, dacă încercați să rămâneți gravidă sau dacă sunteți femeie care poate rămâne gravidă și nu utilizați metode contraceptive eficiente. Dacă Gilenya este utilizat pe durata sarcinii, există riscul de a afecta negativ fătul. Incidența malformațiilor congenitale observate la sugarii expuși la Gilenya pe durata sarcinii este de aproximativ 2 ori mai mare decât cea observată la populația generală (la care incidența malformațiilor congenitale este de aproximativ 2-3%). Cel mai frecvent raportate malformații au inclus malformații la nivelul inimii, rinichilor și musculo-scheletice.

Prin urmare, dacă sunteți femeie cu potențial fertil:

- înainte de a începe tratamentul cu Gilenya, medicul dumneavoastră vă va informa despre riscul asupra fătului și vă va solicita să efectuați un test de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă,
- și,
- trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timp ce luați Gilenya și timp de două luni după ce întrerupeți administrarea acestuia, pentru a evita apariția unei sarcini. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metode contraceptive eficiente.

Medicul dumneavoastră vă va da un card care vă va explica de ce nu trebuie să deveniți gravidă în timp ce administrați Gilenya.

Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați Gilenya, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră va decide să oprească tratamentul (vezi „Dacă încetați să luați Gilenya” de la pct. 3 și, de asemenea, pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Va fi efectuată monitorizare specializată prenatală.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timp ce luați Gilenya. Gilenya poate trece în laptele matern, existând riscul apariției unor reacții adverse grave la copil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Medicul dumneavoastră vă va spune dacă afecțiunea dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule, inclusiv să mergeți pe bicicletă, și să folosiți utilaje în siguranță. Nu se anticipează ca Gilenya să aibă influență asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Totuși, la începerea tratamentului, va trebui să stați la cabinetul medicului sau la clinică timp de 6 ore după ce ați luat prima doză de Gilenya. Abilitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată în timpul acestui interval de timp și după acesta.

3. Cum să luați Gilenya

Tratamentul cu Gilenya trebuie supravegheat de un medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este:

Adulți:

Doza este de o capsulă de 0,5 mg pe zi.

Copii și adolescenți (10 ani și peste această vârstă):

Doza depinde de masa corporală:

- *Copii și adolescenți cu masa corporală egală cu 40 kg sau sub aceasta:* o capsulă de 0,25 mg pe zi.
- *Copii și adolescenți cu masa corporală peste 40 kg:* o capsulă de 0,5 mg pe zi.

Medicul va recomanda copiilor și adolescenților care încep cu o capsulă de 0,25 mg pe zi și ajung mai târziu la o masă corporală stabilă de peste 40 kg să treacă la o capsulă de 0,5 mg pe zi. În acest caz, se recomandă repetarea perioadei de urmărire efectuată la administrarea primei doze.

Nu depășiți doza recomandată.

Gilenya este pentru administrare orală.

Luați Gilenya o dată pe zi cu un pahar cu apă. Capsula de Gilenya trebuie înghițită întotdeauna intactă, fără a fi deschisă. Gilenya poate fi luat cu sau fără alimente.

Administrarea Gilenya la aceeași oră în fiecare zi vă va ajuta să vă amintiți când trebuie să luați medicamentul.

Dacă aveți întrebări despre cât timp trebuie să luați Gilenya, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă luați mai mult Gilenya decât trebuie

Dacă ați luat prea mult Gilenya, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Gilenya

Dacă luați Gilenya de mai puțin de 1 lună și uitați să luați 1 doză întreagă pentru o zi, informați-l pe medicul dumneavoastră înainte de a lua doza următoare. Medicul dumneavoastră poate decide să vă țină sub observație când luați a doua doză.

Dacă luați Gilenya de cel puțin 1 lună și uitați să luați tratamentul timp de peste 2 săptămâni, informați-l pe medicul dumneavoastră înainte de a lua doza următoare. Medicul dumneavoastră poate decide să vă țină sub observație când luați a doua doză. Cu toate acestea, dacă ați uitat să luați tratamentul timp de până la 2 săptămâni, puteți lua doza următoare conform schemei de tratament.

Nu luați niciodată o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Gilenya

Nu încetați să luați Gilenya sau nu modificați doza fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Gilenya va rămâne în organismul dumneavoastră timp de până la 2 luni după ce ați încetat să mai luați medicamentul. De asemenea, numărul dumneavoastră de globule albe (număr de limfocite) poate rămâne redus în această perioadă de timp, iar reacțiile adverse descrise în acest prospect pot apărea în continuare. După întreruperea tratamentului cu Gilenya, este posibil să fie necesar să așteptați timp de 6-8 săptămâni înainte de a începe un nou tratament pentru SM.

Dacă trebuie să reluați tratamentul cu Gilenya la mai mult de 2 săptămâni de la întreruperea tratamentului, poate reapărea efectul asupra ritmului inimii, observat în mod normal la prima inițiere a tratamentului și va trebui să fiți monitorizați la cabinetul medical sau spital în vederea reluării tratamentului. Nu reluați tratamentul cu Gilenya după ce l-ați întrerupt mai mult de două săptămâni, fără a cere sfatul medicului dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră va decide dacă și cum trebuie să fiți monitorizat după oprirea administrării Gilenya. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă considerați că SM vi se agravează după ce ați oprit tratamentul cu Gilenya. Acest lucru poate fi grav.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi sau pot deveni grave

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Tuse cu secreții, disconfort la nivelul pieptului, febră (semne ale unor tulburări pulmonare)
- Infecție cu virusul herpes (zona zoster sau herpes zoster), cu simptome cum sunt vezicule, senzație de arsură, mâncărime sau durere la nivelul pielii, mai ales în partea de sus a corpului sau la nivelul feței. Alte simptome pot fi febră și slăbiciune în stadiile precoce ale infecției, urmate de senzație de amorțeală, mâncărime sau pete roșii, însoțite de durere severă
- Bătăi lente ale inimii (bradicardie), bătăi neregulate ale inimii
- Un tip de cancer al pielii numit carcinom bazocelular (CBC) care apare deseori ca un nodul sub formă de perlă, deși poate lua și alte forme
- Se cunoaște că depresia și anxietatea apar cu frecvență crescută la pacienții cu SM și au fost, de asemenea, raportate la pacienții copii și adolescenți tratați cu Gilenya.
- Pierdere în greutate.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Pneumonie, cu simptome cum sunt febră, tuse, dificultate la respirație
- Edem macular (umflare în zona oculară centrală a retinei în partea din spate a ochiului), cu simptome cum sunt umbre sau punct orb în centrul vederii, vedere încețoșată, probleme cu perceperea culorilor sau detaliilor
- Scădere a numărului de plachete sanguine, ceea ce crește riscul apariției sângerării sau apariție de vânătăi
- Melanom malign (un tip de cancer de piele care, de obicei, se dezvoltă dintr-o aluniță neobișnuită). Semnele posibile ale melanomului includ alunițe neobișnuite, care prezintă o modificare în timp a culorii, formei sau dimensiunii, sau alunițe noi. Alunițele pot fi însoțite de mâncărimi, sângerare sau ulcerări
- Convulsii (mai frecvente la copii și adolescenți decât la adulți)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- O boală numită sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR). Simptomele pot include apariția bruscă a durerii severe de cap, confuziei, crizelor convulsive și/sau tulburărilor de vedere
- Limfom (un tip de cancer care afectează sistemul limfatic)
- Carcinom cu celule scuamoase: un tip de cancer al pielii care poate avea aspectul unui nodul roșu, ferm, al unei ulcerări cu crustă sau al unei noi ulcerări pe o cicatrice existentă

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- Anomalie la electrocardiogramă (inversia undei T)
- Tumoră asociată infecției cu virusul herpetic uman de tip 8 (sarcom Kaposi)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Reacții alergice, inclusiv simptome ale erupțiilor trecătoare pe piele sau urticariei, însoțită de mâncărime, umflare a buzelor, limbii sau feței, care apar, cel mai probabil, în prima zi în care se administrează Gilenya
- Semne ale unei boli ale ficatului (inclusiv insuficiență hepatică), cum sunt îngălbenirea pielii sau albului ochilor (icter), greață sau vărsături, durere în partea dreaptă a stomacului (abdomenului), urină închisă la culoare (de culoare maronie), senzație de foame mai puțin pronunțată decât de obicei, oboseală și valori anormale ale funcției ficatului. Într-un număr foarte mic de cazuri, insuficiența hepatică poate duce la nevoia de transplant de ficat.
- Riscul apariției unei infecții rare la nivelul creierului, numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). Simptomele LMP pot fi similare celor unei recidive a SM. De asemenea, puteți prezenta simptome pe care să nu le puteți observa singur(ă), cum sunt modificări ale dispoziției sau comportamentului, pierderi de memorie, dificultăți de vorbire sau comunicare, pe care este posibil ca medicul dumneavoastră să le investigheze în continuare, pentru a exclude LMP. Prin urmare, dacă considerați că SM se agravează sau dacă dumneavoastră sau cei apropiați observați orice simptome noi sau neobișnuite, este foarte important să vă adresați imediat medicului dumneavoastră
- Infecții criptococice (un tip de infecție fungică), inclusiv meningită criptococică, cu simptome cum sunt durere de cap însoțită de rigiditate a gâtului, sensibilitate la lumină, greață și/sau confuzie
- Carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele). Semnele posibile ale carcinomului cu celule Merkel includ nodul nedureros, de culoarea pielii sau de culoare albastru-roșu, care apare deseori la nivelul feței, capului sau gâtului. Carcinomul cu celule Merkel poate avea și aspectul unui nodul sau al unei mase nedureroase, ferme. Expunerea pe termen lung la soare și un sistem imun slab pot influența riscul de apariție a carcinomului cu celule Merkel.
- După ce tratamentul cu Gilenya este oprit, simptomele SM pot reveni și pot deveni mai grave decât înainte de administrarea tratamentului sau pe durata acestuia.
- Formă autoimună a anemiei (număr scăzut de globule roșii) în care globulele roșii sunt distruse (anemie hemolitică autoimună).

Dacă prezentați oricare dintre acestea, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Infecție cu virus gripal, cu simptome cum sunt oboseală, frisoane, durere de gât, durere articulară sau musculară, febră
- Senzație de presiune sau durere la nivelul obrazilor și frunții (sinuzită)
- Durere de cap
- Diaree
- Durere de spate
- Analize ale sângelui care indică valori crescute ale enzimelor ficatului
- Tuse

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Tinea, o infecție fungică care afectează pielea (tinea versicolor)
- Amețeli
- Durere de cap severă însoțită deseori de greață, vărsături și sensibilitate la lumină (migrenă)
- Valori scăzute ale globulelor albe (limfocite, leucocite)
- Slăbiciune
- Erupecie trecătoare pe piele, însoțită de mâncărimi, înroșire și senzație de arsură (eczemă)
- Mâncărimi
- Valori crescute ale grăsimilor din sânge (trigliceride)
- Cădere a părului
- Respirație dificilă
- Depresie
- Vedere încetșată (vezi și secțiunea privind edemul macular de la „Unele reacții adverse pot fi sau pot deveni grave”)
- Tensiune arterială mare (Gilenya poate cauza o creștere ușoară a tensiunii arteriale)
- Durere la nivelul mușchilor
- Durere la nivelul articulațiilor

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Valori scăzute ale anumitor globule albe (neutrofile)
- Stare depresivă
- Greață

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Cancer al sistemului limfatic (limfom)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Umflare a extremităților

Dacă sunteți sever afectat de oricare dintre acestea, **spuneți medicului dumneavoastră**.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Gilenya

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că prezintă semne vizibile de deteriorare sau manipulare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Gilenya

- Substanța activă este fingolimod.

Gilenya 0,25 mg capsulă

- Fiecare capsulă conține 0,25 mg fingolimod (sub formă de clorhidrat).
- Celelalte componente sunt:
Conținutul capsulei: manitol, hidroxipropilceluloză, hidroxipropilbetadex, stearat de magneziu.
Capsula: gelatină, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E 172).
Cerneală de inscripționare: shellac (E904), oxid negru de fer (E172), propilen glicol (E1520), soluție concentrată de amoniac (E527).

Gilenya 0,5 mg capsulă

- Fiecare capsulă conține 0,5 mg fingolimod (sub formă de clorhidrat).
- Celelalte componente sunt:
Conținutul capsulei: manitol, stearat de magneziu.
Capsula: gelatină, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E 172).
Cerneală de inscripționare: shellac (E 904), etanol anhidru, alcool izopropil, butil alcool, propilen glicol (E1520), apă purificată, soluție concentrată de amoniac (E527), hidroxid de potasiu, oxid negru de fer (E 172), oxid galben de fer (E 172), dioxid de titan (E 171), dimeticonă.

Cum arată Gilenya și conținutul ambalajului

Gilenya 0,25 mg capsule au un corp și un capac opace, de culoare alb-sidefiu. Capacul este inscripționat cu „FTY 0,25mg” cu cerneală neagră și corpul are o dungă radială inscripționată cu cerneală neagră.

Gilenya 0,5 mg capsule au un corp alb opac și capac de culoare galben intens opac. Capacul este inscripționat cu „FTY0.5mg” cu cerneală neagră și corpul are două dungă inscripționate cu cerneală galbenă.

Gilenya 0,25 mg capsule sunt disponibile în ambalaje conținând 7 sau 28 capsule. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Gilenya 0,5 mg capsule este disponibil în ambalaje conținând 7, 28 sau 98 capsule sau în ambalaje multiple conținând 84 capsule (3 ambalaje a câte 28 capsule). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.