

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GILENYA 0,5 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 0,5 mg финголимод (fingolimod) (като хидрохлорид) (as hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Капсула с дължина 16 mm с ярко жълто непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, с надпис, отпечатан с черно мастило "FTY0.5 mg" върху капачето и две радиални ивици, отпечатани върху тялото с жълто мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Gilenya е показана като самостоятелна терапия, модифицираща хода на болестта при високоактивна пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, при следните групи пациенти:

- Пациенти с висока активност на болестта, въпреки лечението с интерферон бета. Тези пациенти могат да се дефинират като пациенти, които не са се повлияли от пълен и адекватен курс (обикновено поне едногодишно лечение) с интерферон бета. Пациентите трябва да имат поне 1 рецидив през предходната година, докато са били лекувани и да имат най-малко 9 хиперинтензивни T2 лезии, доказани с ЯМР на черепа или поне 1 гадолин-фиксираща лезия. "Неповлияващ се от лечението" може да се дефинира и като пациент с непроменена или нарастнала честота на рецидивите или с продължаващи тежки рецидиви, в сравнение с предходната година.

или

- Пациенти с бързо прогресираща множествена склероза с тежки рецидивиращи пристъпи, дефинирана като 2 или повече инвалидизиращи пристъпа за една година и наличие на 1 или повече мозъчни гадолин-фиксиращи лезии на ЯМР, или значително увеличение на T2 лезиите, в сравнение с последния, неотдавна направен, ЯМР.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и следи от лекар с опит в терапията на множествена склероза.

Дозировка

Препоръчителната доза Gilenya е една капсула от 0,5 mg, приета перорално веднъж дневно. Gilenya може да се приема със или без храна.

Препоръчва се същото проследяване след прилагане на първата доза, както при започване на лечението, при прекъсването му за:

- 1 ден или повече през първите 2 седмици от лечението;
- повече от 7 дни през 3-тата или 4-тата седмица от лечението;
- повече от 2 седмици един месец след започване на лечението.

Ако лечението е било прекъснато за по-кратък период от описания по-горе, то трябва да продължи с приема на следващата доза, така както е предписано (вж. точка 4.4).

Пациентите могат да преминат директно от лечение с интерферон бета или глатирамер към лечение с Gilenya, без това да предизвика появата на никакви, свързани с лечението отклонения, напр. неутропения.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Gilenya трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на възраст 65 години и повече поради недостатъчното данни относно безопасността и ефикасността (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

В хода на пилотните проучвания при пациенти с множествена склероза Gilenya не е проучвана при пациенти с бъбречно увреждане. Базирайки се на клиничните фармакологични проучвания, не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Gilenya не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) (вж. точка 4.3). Въпреки че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, е необходимо повишено внимание при започване на лечение при такива пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти с диабет

Gilenya не е проучвана при пациенти с множествена склероза и захарен диабет. Gilenya трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти поради потенциалното повишаване на риска от развитие на макулен едем (вж. точки 4.4 и 4.8). При такива пациенти трябва редовно да се провеждат офталмологични прегледи, за да се улови навреме появата на макулен едем.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността Gilenya при деца на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

4.3 Противопоказания

Известен имунодефицитен синдром.

Пациенти с повишен риск от развитие на опортюнистични инфекции, включително имунокомпрометирани пациенти (такива, които в момента провеждат имunosупресивна терапия и такива с имunosупресия от предходящи терапии).

Тежки активни инфекции, активни хронични инфекции (хепатит, туберкулоза).

Известни неоплазми, освен при пациенти с кожен базалноклетъчен карцином.

Тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Брадиаритмия

Започването на лечение с Gilenya води до преходно намаляване на сърдечната честота и може да е свързано със забавено провеждане в атриовентрикуларния възел, включително до появата на изолирани случаи на преходен, спонтанно преминаващ пълен AV блок (вж. точки 4.8 и 5.1).

След прилагане на първата доза, понижването на сърдечната честота започва до един час и е най-силно изразено до 6 часа. Негативният хронотропен ефект на Gilenya се задържа след 6-ия час и постепенно намалява през следващите дни от лечението. При продължаване на приложението, сърдечната честота се връща до изходната, до един месец. Проводните нарушения обикновено са преходни и асимптоматични. Обикновено не изискват лечение и преминават в рамките на първите 24 часа на терапията. Ако се налага, понижаването на сърдечната честота, предизвикано от финголимод, може да бъде неутрализирано чрез парентерално приложение на атропин или изопреналин.

На всички пациенти трябва да се направи ЕКГ и да се измери кръвното налягане преди прилагане на първата доза Gilenya и 6 часа след това. Всички пациенти трябва да бъдат проследени в продължение на 6 часа, за признаци и симптоми на брадикардия, чрез ежечасно измерване на пулса и кръвното налягане. Препоръчва се продължителен (в реално време) ЕКГ мониторинг по време на този 6-часов период на проследяване.

Ако след приема на дозата възникнат симптоми на брадиаритмия, трябва да се предприемат съответните клинични мерки, а проследяването да бъде продължено до изчезване на симптомите. Трябва да се назначи проследяване през цялата нощ, в медицинско заведение, ако при пациент се наложи фармакологична интервенция по време на проследяването след прилагане на първата доза и трябва да се проведе повторно същото проследяване след прилагане на втората доза Gilenya.

Ако сърдечната честота на 6-ия час е достигнала най-ниската стойност, след прилагане на първата доза (което предполага, че максималният фармакодинамичен ефект върху сърцето все още не се е проявил), проследяването трябва да бъде удължено най-малко с 2 часа и докато сърдечната честота не започне отново да се повишава. Освен това, ако след 6 часа, сърдечната честота е <45 удара в минута или ЕКГ-то показва новопоявил се AV блок втора или по-висока степен, или QTc интервал ≥ 500 msec, проследяването трябва да бъде удължено (най-малко и през нощта), до изчезване на находката. Появата, по което и да е време, на AV блок трета степен, също трябва да води до удължаване на проследяването (най-малко за през нощта).

Поради риска от сериозни ритъмни нарушения, Gilenya не трябва да се използва при пациенти с AV блок втора степен тип Мьобиц 2 или по-висока степен AV блок, синдром на болния синусов възел или сино-атриален сърдечен блок, анамнеза за симптоматична брадикардия или повтарящ се синкоп, или при пациенти със значително удължаване на QT (QTc>470 msec (жени) или >450 msec (мъже)). Тъй като значителната брадикардия може да се понесе лошо от пациентите, с известна исхемична болест на сърцето (включително стенокардия), мозъчно-съдова болест, анамнеза за миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за сърдечен арест, неконтролирана хипертония или тежка сънна апнея, Gilenya не трябва да се прилага при тези пациенти. При такива пациенти, лечение с Gilenya може да се има предвид само, ако очакваните ползи превъзхождат потенциалните рискове. Ако се прецени, че е уместно провеждането на лечение с Gilenya, трябва да се потърси консултация с кардиолог, преди започване на лечението, за да се определи най-подходящия режим на проследяване, като се препоръчва разширено проследяване, най-малко през нощта, при започване на лечението (вж. също точка 4.5).

Gilenua не е проучвана при пациенти с аритмия, изискваща лечение с антиаритмични лекарствени продукти клас Ia (напр. хинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол). Антиаритмичните лекарствени продукти клас Ia и клас III се свързват с предизвикването на “torsades de pointes” при пациенти с брадикардия. Тъй като започването на лечение с Gilenua води до намаляване на сърдечната честота, Gilenua не трябва да се прилага едновременно с тези лекарствени продукти.

Опитът с Gilenua е ограничен при пациенти, при които едновременно се провежда терапия с бета блокери, понижаващи сърдечната честота блокери на калциевите канали (като верапамил, дилтиазем или ивабрадин) или други вещества, които могат да понижат сърдечната честота (напр. дигоксин, антихолинестеразни средства или пилокарпин). Тъй като започването на лечение с Gilenua е свързано също и със понижаване на сърдечната честота (вж. също точка 4.8 “Брадиаритмия”), едновременното приложение на тези вещества, по време на започване на лечението с Gilenua, може да бъде свързано с тежка брадикардия и сърдечен блок. Поради потенциалния адитивен ефект върху сърдечната честота, не трябва да се започва лечение с Gilenua при пациенти, които се лекуват с тези вещества по същото време (вж. също точка 4.5). При такива пациенти, лечение с Gilenua може да се обсъди, само ако очакваните ползи превишават потенциалните рискове. Ако се обмисля започване на лечение с Gilenua, трябва да се потърси консултация с кардиолог, във връзка с преминаването към други, не-понижаващи сърдечната честота лекарствени продукти, преди започване на лечението. Ако понижаващата сърдечната честота терапия не може да бъде спряна, трябва да се потърси консултация с кардиолог, за да се определи най-подходящия режим на проследяване след първата доза, като се препоръчва разширено проследяване, най-малко през нощта (вж. също точка 4.5).

Ефектите върху сърдечната честота и атриовентрикуларната проводимост, могат да се появят отново при подновяване на лечението с Gilenua, като зависят от продължителността на прекъсването и времето от началото на лечението с Gilenua. Препоръчва се същото проследяване, както при започване на лечението, при прекъсването му за:

- 1 ден или повече през първите 2 седмици от лечението;
- повече от 7 дни през 3-тата или 4-тата седмица от лечението;
- повече от 2 седмици един месец след започване на лечението.

Ако лечението е било прекъснато за по-кратък период от описания по-горе, то трябва да продължи с приема на следващата доза, така както е предписано.

QT интервал

В проучване за продължителността на QT интервала в стационарно състояние при дози на финголимод от 1,25 или 2,5 mg и все още наличен негативен хронотропен ефект на финголимод, лечението с финголимод води до удължаване на QTc интервала като горна граница на 90% CI $\leq 13,0$ ms. Няма зависимост между дозата и продължителността на експозицията на финголимод и удължаването на QTc интервала. Няма данни за повишаване на честотата на случаите на удължаване на QTc интервала, абсолютно или спрямо изходните стойности, свързано с терапията с финголимод.

Клиничната значимост на тази находка е неизвестна. В проучванията при пациенти с множествена склероза не са наблюдавани клинично значими ефекти по отношение на удължаването на QTc интервала, но и пациенти със съществуващ риск от удължаване на QTc интервала не са включвани в клиничните проучвания.

Лекарствените продукти, които могат да доведат до удължаване QTc интервала е най-добре да се избягват при пациенти със съответните рискови фактори, като например хипокалиемия или вродено удължаване на QT интервала.

Инфекции

Ключов фармакодинамичен ефект на Gilenya е дозозависимото намаляване на броя на периферните лимфоцити до 20-30% от изходните стойности, дължащ се на обратимата секвестрация на лимфоцити в лимфоидната тъкан (вж. точка 5.1).

Преди да се започне лечение с Gilenya трябва да бъде предоставено неотдавна направено изследване на пълната кръвна картина (ПКК) (т.е. в рамките на последните 6 месеца). Препоръчва се също така ПКК да се изследва периодично по време на лечението и при поява на признаци на инфекция. Ако се установи абсолютен лимфоцитен брой $<0,2 \times 10^9/l$, лечението трябва да се преустанови до подобряване на лимфоцитния брой, тъй като по време на клиничните проучвания лечението с финголимод е било спирано при пациенти с абсолютен лимфоцитен брой $<0,2 \times 10^9/l$.

Започването на лечение с Gilenya трябва да бъде отложено при пациенти с тежка активна инфекция до нейното отшумяване.

Преди започването на терапия с Gilenya пациентите без анамнеза за прекарана варицела или без ваксинация срещу варицела зостер вирус (VZV) трябва да бъдат изследвани за наличието на антитела срещу VZV. При пациентите без антитела срещу VZV трябва да се обмисли, преди започването на лечение с Gilenya, прилагането на ваксина, след което лечението да бъде отложено с един месец до настъпване на пълния ефект от ваксината.

Ефектите на Gilenya върху имунната система могат да повишат риска от възникване на инфекции (вж. точка 4.8). Необходимо е прилагането на ефективни диагностични и терапевтични стратегии при пациентите със симптоми на инфекция по време на лечението. По време на лечението, пациентите, приемащи Gilenya трябва да бъдат инструктирани да съобщават на своя лекар за появата на симптоми на инфекция.

При развитие на сериозна инфекция, трябва да се обмисли временно спиране на лечението с Gilenya и да се направи преценка на съотношението полза-риск преди възобновяване на терапията.

Елиминирането на финголимод след спиране на терапията може да продължи до два месеца, следователно и през този период трябва да се продължи да се внимава за появата на инфекция. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за появата на симптоми на инфекция до 2 месеца след спиране на финголимод.

Макулен едем

При 0,4% от пациентите на лечение с финголимод 0,5 mg се съобщава за макулен едем с или без зрителни нарушения, развиващ се предимно през първите 3-4 месеца от лечението (вж. точка 4.8). Поради тази причина, на 3-4 месец след започване на лечението се препоръчва провеждането на офталмологичен преглед. Ако пациентите съобщат за някакви зрителни нарушения по което и да е време след започване на лечението, трябва да бъде проведено изследване на фундуса и макулата.

Пациентите с анамнеза за увеит и пациентите със захарен диабет са с повишен риск от развитие на макулен едем (вж. точка 4.8). Gilenya не е проучвана при пациенти с множествена склероза и захарен диабет. Препоръчва се при пациентите с множествена склероза и захарен диабет или анамнеза за увеит да бъде проведен очен преглед преди започване на лечението, след което да бъдат проследявани по време на лечението.

Продължаването на лечението с Gilenya при пациенти с макулен едем не е проучвано. Препоръчва се спиране на лечението с Gilenya при развитие на макулен едем. Решението дали да се възобнови терапията с Gilenya след обратно развитие на макулния едем трябва да бъде взето като се имат предвид потенциалните ползи и рискове при отделните пациенти.

Чернодробна функция

По време на клиничните изпитвания при 8% от пациентите на лечение с финголимод 0,5 mg е наблюдавано повишаване на чернодробните трансаминази 3 и повече пъти над горна граница на нормата (ГГН) спрямо 2% от пациентите на лечение с плацебо. Повишаване 5-пъти над ГГН възниква при 2% от пациентите на финголимод и при 1% от пациентите на плацебо. По време на клиничните изпитвания финголимод е бил спиран при повишение на чернодробните трансаминази над 5 пъти ГГН. При подновяване на лечението при част от пациентите отново е наблюдавано повишаване на трансаминазите, което доказва наличието на причинно-следствена връзка с приема на финголимод. При клинични проучвания, по всяко време в хода на лечението е наблюдавано повишаване на трансаминазите, въпреки че най-често е наблюдавано през първите 12 месеца. Серумните нива на трансаминазите се връщат до нормалните стойности приблизително 2 месеца след спиране на лечението с финголимод.

Gilenua не е проучвана при пациенти с тежко предшестващо чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) и не трябва да се прилага при такива пациенти (вж. точка 4.3).

Поради имunosупресивните свойства на финголимод започването на лечението трябва да бъде отложено при пациенти с активна хепатит вирусна инфекция.

Преди да се започне лечение с Gilenua трябва да се предоставят направени неотдавна (т.е. в рамките на последните 6 месеца) изследвания на трансаминазите и билирубина. При липса на клинични симптоми, нивата на чернодробните трансаминази трябва да се проследят на 1-ви, 3-ти, 6-ти, 9-ти и 12-ти месец от лечението и периодично след това. При повишаване на чернодробните трансаминази над 5 пъти ГГН, трябва да се инициира по-честото им проследяване, заедно с измерване на серумния билирубин и алкалната фосфатаза (АФ). При повторно установяване на чернодробни трансаминази над 5 пъти ГГН, лечението с Gilenua трябва да бъде преустановено и да бъде подновено само при нормализиране на стойностите на чернодробните трансаминази.

При пациенти, при които се наблюдават симптоми, предполагащи чернодробна дисфункция като необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, анорексия или жълтеница и/или потъмняване на урината, трябва да бъдат изследвани чернодробните ензими и да бъде спряно лечението с Gilenua, при потвърждаване на значимо чернодробно увреждане (например стойности на чернодробните трансаминази превишаващи 5-пъти ГГН и/или повишаване на серумния билирубин). Подновяването на терапията ще зависи от това дали ще бъде открита друга причина за чернодробното увреждане и от това какви ще бъдат ползите за пациента при подновяване на терапията спрямо рисковете от повторно възникване на чернодробна дисфункция.

Въпреки че липсват данни, които да доказват, че по време на приема на Gilenua при пациентите с предшестващо чернодробно заболяване е по-вероятно да бъдат наблюдавани повишени стойности на чернодробните функционални тестове, е необходимо повишено внимание при употребата на Gilenua при пациенти с анамнеза за предшестващо значимо чернодробно заболяване.

Повлияване на серологичните тестове

Тъй като финголимод намалява броя на лимфоцитите като ги преразпределя в периферните лимфоидни органи, при пациенти на лечение Gilenua броят на периферните лимфоцити не може да бъде използван за оценка на лимфоцитния статус. За лабораторните тестове, при които се използват циркулиращи моноклеарни клетки е необходимо набавянето на по-голям обем кръв поради намаления брой на циркулиращите лимфоцити.

Ефекти върху кръвното налягане

Пациентите с артериална хипертония, неповлияваща се от приема на лекарствени средства са били изключени от предмаркетинговите клинични изпитвания, поради което е необходимо специално внимание при лечение с Gilenya на пациенти с неконтролирана хипертония.

По време на клиничните изпитвания за МС при пациентите на лечение с финголимод 0,5 mg е наблюдавано повишаване приблизително с 3 mmHg на систолното кръвно налягане и приблизително с 1 mmHg на диастолното кръвно налягане, отчетено за първи път приблизително 1 месец след започване на лечението и персистиращо при продължаване на лечението. В хода на две-годишно плацебо контролирано проучване при 6,1% от пациентите на лечение с финголимод 0,5 mg се съобщава за хипертония като нежелана реакция и при 3,8% от пациентите на плацебо. Следователно, кръвното налягане трябва да бъде редовно проследявано по време на лечението с Gilenya.

Ефекти върху дихателната система

На 1-ия месец от започването на лечение с Gilenya се наблюдава минимално, дозозависимо намаляване на стойностите на форсирания експираторен обем (ФЕО₁) и дифузионния капацитет за въглероден окис (DLCO), което се задържа и впоследствие. Gilenya трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко заболяване на дихателната система, белодробна фиброза и хронична обструктивна белодробна болест (вж. също точка 4.8).

Предшестващо лечение с имunosупресори

При преминаване на пациентите от лечение с интерферон или глатирамер ацетат към лечение с Gilenya не е необходим период на медикаментозно очистване (washout) с оглед отминаване на някои имунни ефекти от двете терапии (напр. цитопения).

Поради дългия полуживот на натализумаб е възможно до 2-3 месеца след спиране на натализумаб да се получи едновременна експозиция и следователно едновременни имунни ефекти, ако се започне веднага лечение с Gilenya. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при преминаването на пациенти от лечение с натализумаб към лечение с Gilenya.

При преминаване от лечение с други имunosупресивни лекарства към терапия с Gilenya трябва да се имат предвид продължителността и начина на действие на съответното вещество, за да се избегнат адитивни супресивни имунни ефекти.

Спиране на терапията

При вземане на решение за спиране на лечението с Gilenya е необходимо да се осигури 6 седмичен интервал без терапия, въз основа на полуживота на лекарството, за да може финголимод да се изчисти от кръвообращението (вж. точка 5.2). Броят на лимфоцитите постепенно се връща до нормалните стойности в рамките на 1-2 месеца след спиране на лечението (вж. точка 5.1). Започването на други терапии през този период ще доведе до едновременна експозиция и на финголимод. Употребата на имunosупресори скоро след спиране на лечението с Gilenya може да доведе до адитивен ефект по отношение на имунната система и поради тази причина е необходимо повишено внимание.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антинеопластична, имunosупресивна или имуномодулираща терапия

Не трябва да се прилага едновременно с антинеопластична, имunosупресивна или имуномодулираща терапия поради повишения риск от адитивни ефекти върху имунната система (вж. точки 4.3 и 4.4). Необходимо е повишено внимание и при пациенти, при които е била провеждана дългосрочна терапия с лекарства, повлияващи имунната система като натализумаб или митоксантрон (вж. точка 4.4). В клиничните проучвания за множествена склероза едновременното лечение с кратък курс кортикостероиди при пристъп не е свързано с по-висока честота на инфекции.

Ваксини

По време на лечението и до два месеца след спиране на лечението с Gilenya ваксините могат да бъдат по-малко ефективни. Употребата на живи атеноиране ваксини може да крие риск от инфекции и поради тази причина трябва да се избягва.

Вещества, предизвикващи брадикардия

Финголимод е бил проучван при прилагане в комбинация с атенолол и дилтиазем. При прилагане на финголимод с атенолол в хода на проучване за взаимодействия при здрави доброволци е наблюдавано 15% намаляване на сърдечната честота. При започване на лечение с финголимод и с дилтиазем не е наблюдаван такъв ефект. Не трябва да се започва лечение с Gilenya при пациенти, приемащи бета блокери или други вещества, които могат да намалят сърдечната честота като антиаритмици клас Ia и III, калциеви антагонисти (като ивабрадин, верапамил или дилтиазем), дигоксин, антихолинергични средства или пилокарпин, поради потенциалния адитивен ефект върху сърдечната честота (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако се обмисля лечение с Gilenya при такива пациенти, трябва да се потърси консултация с кардиолог във връзка с преминаването към други лекарствени продукти, които не понижават сърдечната честота или съответно проследяване при започване на лечението, като се препоръчва проследяване най-малко през нощта, ако понижавашите сърдечната честота лекарства не могат да бъдат спряни.

Фармакокинетични взаимодействия на други вещества с финголимод

Финголимод се метаболизира предимно от CYP4F2. Други ензими като CYP3A4 също допринасят за неговия метаболизъм. Едновременното прилагане на финголимод с кетоназол води до 1,7-пъти повишаване на експозицията (AUC) на финголимод и финголимод фосфат. Необходимо е повишено внимание при съвместното приложение с вещества, които инхибират CYP3A4 (протеазни инхибитори, противогъбични азоли, някои макролиди като кларитромицин или телитромицин).

Фармакокинетични взаимодействия на финголимод с други вещества

Малко вероятно е финголимод да взаимодейства с вещества, които се метаболизират предимно от CYP450 ензимите или са субстрати на главните транспортни протеини.

Едновременното прилагане на финголимод и циклоспорин не води до промени в експозицията както на циклоспорин така и на финголимод. Следователно, не се очаква финголимод да повлиява фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4. Мощните инхибитори на транспортни протеини също не се очаква да оказват влияние върху диспозицията на финголимод.

Едновременното прилагане на финголимод с перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел) не предизвиква промени в експозицията пероралните контрацептиви. Не са провеждани проучвания за взаимодействия на финголимод с перорални контрацептиви, съдържащи прогестагени, въпреки това не се очаква финголимод да оказва влияние върху тяхната експозиция.

Не е известно дали едновременното прилагане със силни индуктори на СУР450 ще доведе до намаляване на експозицията на финголимод и финголимод фосфат.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ Контрацепция при жени

Преди започването на лечение с Gilenya жените с детероден потенциал трябва да бъдат консултирани във връзка с потенциалния сериозен риск за плода и необходимостта от употреба на ефективна контрацепция по време на лечението с Gilenya. Тъй като при спиране на лечението са необходими приблизително два месеца за елиминиране на финголимод от тялото (вж. точка 4.4), през този период потенциалния риск за плода персистира и трябва да се продължи с прилагането на контрацепция.

Бременност

Преди започването на лечение при жени с детероден потенциал трябва да се предостави отрицателен резултат от тест за бременност. По време на лечението пациентките не трябва да забременяват и трябва да използват ефективни методи за контрацепция. В случай на бременност по време на приема на Gilenya, се препоръчва спиране на лечението с Gilenya.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително загуба на плода и органични аномалии, особено наличие на персистиращ трункус артериозус и междукламерен септален дефект (вж. точка 5.3). Известно е, че рецепторът върху който оказва влияние финголимод (сфингозин 1-фосфат рецептор) участва в образуването на съдовете по време на ембриогенезата. Има силно ограничени данни от употребата на финголимод при бременни жени.

Няма данни относно влиянието на финголимод върху маточните контракции и раждането.

Кърмене

Финголимод се екскретира в млякото на животни, при които е прилаган през перидата на лактация в концентрация 2-3-пъти по-висока от установената в майчината плазма (вж. точка 5.3). Поради възможността от поява на сериозни нежелани реакции към финголимод при кърмачета, жени приемащи Gilenya не трябва да кърмят.

Фертилитет

Данните от предклиничните проучвания не показват финголимод да е свързан с повишен риск от намаляване на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Gilenya не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Независимо от това, е възможна появата на замаяност или сънливост при започване на терапията с Gilenya. Препоръчва се, при започване на лечение с Gilenya, пациентите да останат в продължение на 6 часа под наблюдение (вж. точка 4.4 “Брадиаритмия”).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общо 1 703 пациенти, при които е провеждано лечение с Gilenya (0,5 или 1,25 mg) съставят популацията при която е изследвана безопасността в хода на две Фаза III проучвания при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза (вж. точка 5.1).

Проучване D2301 (FREEDOMS) е 2-годишно плацебо контролирано клинично изпитване, включващо 854 пациенти на лечение с финголимод (плацебо: 418). При това проучване най-сериозните нежелани реакции, наблюдавани при Gilenya 0,5 mg са били инфекции, макулен едем и преходен атриовентрикуларен блок при започване на лечението. Най-честите нежелани реакции (с честота над $\geq 10\%$) при Gilenya 0,5 mg са били главоболие, грип, диария, болка в гърба, повишаване на чернодробните ензими и кашлица. Най-честата нежелана реакция, съобщена при Gilenya 0,5 mg, довела до прекратяване на лечението е била повишаване на серумните трансминази (3,8%). Нежеланите реакции в проучване D2302 (TRANSFORMS), едногодишно проучване при 849 пациенти, лекувани с финголимод и интерферон бета-1а като сравнително вещество, са били подобни на тези в проучване D2301, имайки предвид разликата в продължителността на проучванията.

Нежеланите реакции съобщени при Gilenya 0,5 mg в хода на проучвания D2301 (FREEDOMS) и D2302 (TRANSFORMS) са показани по-долу. Честотите са определени като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Инфекции и инфестации

Много чести: Инфлуенца вирусни инфекции

Чести: Херпес вирусни инфекции

Бронхит

Синузит

Гастроентерит

Tinea-инфекции

Нечести: Пневмония

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: Лимфопения

Левкопения

Психични нарушения

Чести: Депресия

Нечести: Депресивно настроение

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

Чести: Замаяност

Парестезии

Мигрена

Нарушения на очите

Чести: Замъгляване на зрението
Болка в окото

Нечести: Макулен едем*

Сърдечни нарушения

Чести: Брадикардия
Атриовентрикуларен блок

Съдови нарушения

Чести: Хипертония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много чести: Кашлица

Чести: Диспнея

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: Диария

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Екзема
Алопеция
Пруритус

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести: Болка в гърба

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Астения

Изследвания

Много чести: Повишаване на аланин трансминазата (ALT)
Чести: Повишаване гама-глутамил трансферазата (GGT)
Повишаване на чернодробните ензими
Отклонения в показателите при чернодробни функционални тестове
Повишаване на триглицеридите в кръвта
Намаляване на теллото

Нечести: Понижаване на броя на неутрофилите

* Не са съобщени по време на проучване D2301 (FREEDOMS) с Gilenya 0,5 mg. Честотата е определена въз основа на съобщените случаи при прилагане на Gilenya 0,5 mg (0,5% спрямо 0,2% в групата на интерферон бета-1a group) в хода на проучване D2302 (TRANSFORMS).

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

В клиничните проучванията за множествена склероза общата честота на инфекциите (72%) и на сериозните инфекции (2%) при прилагане на доза от 0,5 mg е подобна на плацебо. Въпреки това, инфекциите на долни дихателни пътища, предимно бронхити и по-рядко пневмонии са били по-чести при пациентите на лечение с Gilenya.

При по-високата доза от 1,25 mg се съобщава за два случая на херпесна инфекция с фатален изход: един случай на херпес симплекс енцефалит, при който започването на лечение с ацикловир е било забавено с една седмица и един случай на първично дисеминирана варицела-зостер вирусна инфекция, при пациент, който не е бил контактен на варицела и е приемал по същото време високодозова кортикостероидна терапия поради релапс на множествена склероза.

Макулен едем

В клиничните проучвания за множествена склероза макулен едем е наблюдаван при 0,4% от пациентите, лекувани с препоръчителната доза от 0,5 mg и при 1,1% от пациентите, лекувани с по-високата доза от 1,25 mg. Болшинството от случаите са наблюдавани в рамките на първите 3-4 месеца от лечението. Част от пациентите са имали замъгляване на зрението или намаляване на зрителната острота, но други са били асимптоматични и са били диагностицирани по време на редовните офталмологични прегледи. Като цяло макулният едем се е повлиял благоприятно или е претърпял спонтанно обратно развитие след спиране на лечението с Gilenya. Рискът от рецидив след възобновяване на лечението не е проучван.

Честотата на случаите на макулен едем е повишена при пациенти с множествена склероза и анамнеза за увеит (17% с анамнеза за увеит спрямо 0,6% без анамнеза за увеит). Gilenya не е проучвана при пациенти с множествена склероза и захарен диабет – заболяване, свързано с повишен риск за развитие на макулен едем (вж. точка 4.4). В клиничните проучвания при бъбречно трансплантирани, в които са били включени пациентите със захарен диабет, лечението с финголимод 2,5 mg и 5 mg е довело до двукратно повишаване на честотата на случаите на макулен едем.

Брадиаритмия

Започването на лечение с Gilenya води до преходно намаляване на сърдечната честота и може да е свързано със забавяне в атриовентрикуларната проводимост (вж. точки 4.4 и 5.1). В клиничните проучвания за множествена склероза максималното понижение на сърдечната честота е наблюдавано до 6 часа след започване на лечението със средно понижение на сърдечната честота с 12-13 удара за минута при Gilenya 0,5 mg. Рядко се наблюдава сърдечна честота под 40 удара в минута при пациенти на лечение с Gilenya 0,5 mg. Сърдечната честота се връща до нормалните изходни стойности в рамките на 1 месец след започване на лечението. Брадикардията като цяло е асимптоматична, но при някои пациенти се наблюдават леки до умерени симптоми, включително замаяност, умора и/или палпитации, които изчезват в рамките на първите 24 часа след започване на лечението.

В клиничните проучвания за множествена склероза атриовентрикуларен блок първа степен (удължен PR интервал на ЕКГ) се установява след започване на лечението при 4,7% от пациентите на финголимод 0,5 mg, при 2,8% от пациентите на интрамускулен интерферон бета-1a и при 1,5% от пациентите на плацебо. Атриовентрикуларен блок втора степен се установява при по-малко от 0,5% от пациентите на Gilenya 0,5 mg. През постмаркетинговия период са наблюдавани изолирани случаи на преходен, спонтанно отзвучаващ пълен AV блок, по време на 6-часовия период на проследяване след прилагане на Gilenya. Пациентите се възстановяват спонтанно. Нарушенията в проводимостта, наблюдавани по време на клиничните изпитвания и през постмаркетинговия период, обичайно са преходни, асимптоматични и изчезват в рамките на първите 24 часа след започване на лечението. Въпреки че при повечето пациенти не се налага вземането на медицински мерки, при един пациент на лечение с Gilenya 0,5 mg е даден изопреналин поради асимптоматичен атриовентрикуларен блок втора степен тип Мьобиц I.

По време на постмаркетинговия период, до 24 часа след прилагане на първата доза, се наблюдават отделни, по-късно възникващи нежелани събития, включително транзиторна асистолия и необяснима смърт. Тези случаи са в резултат на едновременен прием на други лекарствени продукти и/или на предшестващо заболяване. Връзката между тези събития и Gilenya е неопределена.

Кръвно налягане

В клиничните проучвания за множествена склероза Gilenya 0,5 mg е била свързана с повишаване на кръвното налягане средно с приблизително 3 mmHg на систолното кръвно налягане и приблизително с 1 mmHg на диастолното кръвно налягане, проявяващо се приблизително 1 месец след започване на лечението. Повишаването на кръвното налягане персистира докато продължава лечението. Случаи на хипертония се съобщават при 6,1% от пациентите на лечение с финголимод 0,5 mg и при 3,8% от пациентите на плацебо. През постмаркетинговия период, през първия месец от започване на лечението и през първия ден от лечението, се съобщава за случаи на хипертония, при които може да се наложи лечение с антихипертензивни средства или спиране на Gilenya (вж. също точка 4.4 “Ефекти върху кръвното налягане”).

Чернодробни трансминази

В проучванията за множествена склероза при 8% и 2% от пациентите на лечение с Gilenya 0,5 mg се наблюдава асимптоматично повишаване на плазмените нива на чернодробните трансминази съответно ≥ 3 x ГГН (горна граница на нормата) и ≥ 5 x ГГН. При някои пациенти при повторно прилагане на лекарството се наблюдава повторно повишаване на чернодробните трансминази, подкрепяйки връзката с приема на лекарствения продукт. При клинични проучвания, по всяко време в хода на лечението е наблюдавано повишаване на трансминазите, въпреки че най-често е наблюдавано през първите 12 месеца. Нивата на серумните трансминази са се върнали до обичайните си стойности в рамките на 2 месеца след спирането на Gilenya. При малък брой пациенти (N=10 при 1,25 mg, N=2 при 0,5 mg), при които повишаването на чернодробните трансминази е било ≥ 5 x ГГН и които са продължили лечението с Gilenya, повишените нива са се върнали до нормалните изходни стойности в рамките на приблизително 5 месеца (вж. също точка 4.4 “Чернодробна функция”).

Нарушения на нервната система

В хода на клиничните проучвания възникват редки случаи на нарушения на нервната система при пациентите на лечение с финтолимод в по-високи дози (1,25 или 5,0 mg), включително исхемичен и хеморагичен инсулт, синдром на обратима задна енцефалопатия и атипични неврологични нарушения, като например събития наподобяващи остър дисеминиран енцефаломиелит (ОДМ). Съобщава се за редки случаи на синдром на обратима задна енцефалопатия при дози от 0,5 mg както по време на клиничните проучвания, така и през постмаркетинговия период.

Съдови нарушения

Съобщава се за редки случаи на периферна артериална оклузивна болест при пациенти на лечение с финтолимод в по-високи дози (1,25 mg).

Дихателна система

На 1-ия месец от започване на лечението с Gilenya се наблюдава минимално дозозависимо понижение в стойностите на форсирания експираторен обем (ФЕО₁) и дифузионния капацитет за въглероден окис (DLCO), което персистира и нататък. На 24-ия месец понижението спрямо изходните стойности в процента на очаквания ФЕО₁ е 3,1% за финголимод 0,5 mg и 2,0% за плацебо, като разликата изчезва след прекратяване на лечението. За DLCO понижението на 24-ия месец е 3,8% за финголимод 0,5 mg и 2,7% за плацебо.

Лимфоми

Съобщава се за три случая на лимфом, включително един случай на Епщайн-Бар вирус (EBV) позитивен В-клетъчен лимфом с фатален изход в популация от над 4 000 пациенти (приблизително 10 000 пациенто-години), експонирани на финголимод в препоръчителната доза или в доза превишаваща препоръчителната от 0,5 mg по време на клиничната програма за множествена склероза. Тази честота от 3 случая на 10 000 пациенто-години (95% CI: 0,6-8,8 на 10 000 пациенто-години) е сравнима с основната честота от 1,9 случая на 10 000 пациенто-години в общата популация.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. Независимо от това, еднократното прилагане на доза превишаваща 80 пъти препоръчителната доза (0,5 mg) е понесено добре от здрави доброволци. При прилагане на доза от 40 mg, 5 от 6-те участници са съобщили за лека тежест или дискомфорт в гърдите, свързани с повишената реактивност на малките въздухоносни пътища.

Финголимод може да предизвика брадикардия при започване на лечението. Понижаването на сърдечната честота започва обикновено до един час след прилагане на първата доза и е най-изразено до 6 часа. Отрицателният хронотропен ефект на Gilenya се задържа повече от 6 часа и постепенно намалява през следващите дни от лечението (за подробности вж. точка 4.4). Има съобщения за забавена атриовентрикуларна проводимост, с изолирани съобщения за транзиторен спонтанно отзвучаващ пълен AV блок (вж. точки 4.4 и 4.8).

Важно е, ако предозирането се е случило при първата експозиция на Gilenya, пациентите да бъдат проследени чрез продължително (в реално време) ЕКГ и ежечасно измерване на сърдечната честота и кръвното налягане, най-малко през първите 6 часа (вж. точка 4.4).

Освен това, ако след 6 часа сърдечната честота е <45 удара в минута или ЕКГ-то на 6-ия час след прилагане на първата доза показва AV блок втора или по-висока степен, или QTc интервал ≥ 500 msec, проследяването трябва да бъде удължено, най-малко през нощта и до изчезване на находките. Появата, по което и да е време, на AV блок трета степен, също трябва да бъде последвана от продължително проследяване, включително проследяване през нощта.

Финголимод не може да бъде отстранен от тялото чрез диализа или плазмафереза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни имunosупресори, АТС код: L04AA27

Механизъм на действие

Финголимод е сфингозин 1-фосфат рецепторен модулатор. Финголимод се метаболизира от сфингозин киназа до активен метаболит финголимод фосфат. Финголимод се свързва в ниски наномоларни концентрации със сфингозин 1-фосфат (С1Ф) рецептор 1, локализиран върху лимфоцитите и с лекота преминава кръвно-мозъчната бариера, за да се свърже със С1Ф рецептор 1, локализиран в невроните на централната нервна система. Действайки като функционален антагонист на С1Ф рецептора върху лимфоцитите, финголимод фосфат блокира способността на лимфоцитите да напуснат лимфните възли, предизвиквайки тяхното преразпределение, а не понижаване. Това преразпределение намалява инфилтрирането на централната нервна система с патогенни лимфоцити, които участват във възпалителните процеси и увреждането на нервната тъкан. Проучванията при животни и опити *in vitro* показват, че финголимод може също така да действа чрез директно взаимодействие със С1Ф рецепторите на невроните.

Фармакодинамични ефекти

В рамките на 4-6 часа след прилагане на първата доза финголимод 0,5 mg, броят на лимфоцитите в периферната кръв спада до приблизително 75% от изходния. При продължаване на лечението и ежедневен прием на дозата броят на лимфоцитите продължава да спада в продължение на две седмици, достигайки минимален брой от приблизително 500 клетки/микролитър или приблизително 30% от изходната стойност. Осемнадесет процента от пациентите поне еднократно са достигали до минимален лимфоцитен брой по 200 клетки/микролитър. Ниският лимфоцитен брой се задържа в хода на лечението. Болшинството от Т- и В-лимфоцитите редовно преминават през лимфоидните органи и именно тези клетки са засегнати в най-голяма степен от финголимод. Приблизително 15-20% от Т-лимфоцитите са ефекторни Т-клетки на паметта, клетки, които са важни за периферното имунно наблюдение. Тъй като този лимфоцитен подвид не преминава през имунните органи, не се повлиява от финголимод. Повишаването на периферния лимфоцитен брой е видимо в рамките на няколко дни след спиране на лечението с финголимод и обикновено в рамките на два месеца се достига до нормалните изходни нива. Продължителното лечение с финголимод води до леко понижение в броя на левкоцитите до 80% от изходния. Моноцитите не се повлияват от финголимод.

Финголимод причинява преходно намаляване на сърдечната честота и забавяне в атриовентрикуларната проводимост при започване на лечението (вж. точки 4.4 и 4.8). Максимално понижение на сърдечната честота се наблюдава до 6 часа след прилагане на дозата, със 70% негативен хронотропен ефект в рамките на първия ден. При продължаване на лечението сърдечната честота се връща до нормални стойности в рамките на един месец. Понижението на сърдечната честота, предизвикано от финголимод е обратимо при парентерално приложение на атропин или изопреналин. Установено е, че инхалаторният салметерол също има умерен позитивен хронотропен ефект. При започване на лечението с финголимод се наблюдава повишаване на случаите на преждевременно предсърдно съкращаване, но не се наблюдава повишаване на честотата на предсърдно мъждене/трептене, камерни аритмии или ектопичен ритъм. Финголимод не е свързан с понижение на фракцията на изтласкване. Автономната функция на сърцето, включително вариацията на сърдечната честота в рамките на деня и отговора към физически упражнения не се повлияват от лечението с финголимод.

Лечението с финголимод при еднократно или многократно прилагане на дозите от 0,5 и 1,25 mg в продължение на две седмици не е свързано със значимо повишаване на резистентността на дихателните пътища, измерена чрез ФЕО₁ и форсирания експираторен дебит (ФЕД) 25-75. Независимо от това еднократното прилагане на финголимод в доза ≥ 5 mg (10-пъти над препоръчителната доза) е свързано с дозозависимо повишаване на резистентността на дихателните пътища. Многократното прилагане на финголимод в дози от 0,5, 1,25 или 5 mg не е свързано с нарушения в оксигенирането или с кислороден глад при упражнения, или с повишена чувствителност на дихателните пътища към метахолин. Индивидите на лечение с финголимод имат нормален бронходилататорен отговор към инхалаторни бета агонисти.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Gilenya е доказана в хода на две проучвания, в които е оценено прилагането веднъж дневно на финголимод 0,5 mg и 1,25 mg при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПРМС). Двете проучвания включват пациенти, които са имали ≥ 2 пристъпа през предшестващите 2 години или ≥ 1 пристъп през предшестващата една година. Разширеният скор за оценка на инвалидизацията (Expanded Disability Status Score [EDSS]) е бил между 0 и 5,5.

Проучване D2301 (FREEDOMS) е 2-годишно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано Фаза III проучване при 1 272 пациенти (n=425 за 0,5 mg; 429 за 1,25 mg; 418 за плацебо). Медианата на изходните характеристики е била: възраст 37 години, продължителност на заболяването 6,7 години и EDSS - 2,0. Крайните резултати от проучването са представени в Таблица 1. Няма сигнификантни разлики между дозите от 0,5 mg и 1,25 mg по отношение на крайните точки.

Таблица 1: Проучване D2301 (FREEDOMS): Основни резултати

	Финголимод 0,5 mg	Плацебо
Клинични крайни точки		
Годишна честота на рецидивите (първична крайна точка)	0,18**	0,40
Процент пациенти без рецидив на 24-ия месец	70%**	46%
Процент пациенти с 3-месечна потвърдена прогресия на инвалидизацията†	17%	24%
Коефициент на риска(95% CI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
ЯМР крайни точки		
Медиана на (среден) броя нови или на уголемените T2 лезии за период от 24 месеца	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Медиана на (среден) броя на Gd-усилените лезии на 24-ия месец	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Медиана на (средна) промяната в големината на главния мозък в % за период от 24 месеца	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Прогресията на инвалидизацията се дефинира като повишаване на EDSS с 1 точка, потвърдено 3 месеца по-късно ** p<0,001, *p<0, 05 спрямо плацебо Всички анализи на клиничните крайни точки са при intent-to-treat популация. При ЯМР анализите са използвани оценени данни		

Пациентите, които са приключили своето участие в 24-месечното основно проучване FREEDOMS, могат да бъдат включени в заслепеното по отношение на приеманата доза продължение на проучването (D2301E1) и да получават финголимод. Общо 920 пациенти са включени (n=331 продължават да получават 0,5 mg, 289 продължават да получават 1,25 mg, 155 преминават от плацебо на 0,5 mg и 145 преминават от плацебо на 1,25 mg). След 12 месеца (36-ти месец), 856 пациенти (93%) продължават участието си. Между 24-ия и 36-ия месец годишната честота на рецидивите (ГЧР) при пациентите на финголимод 0,5 mg в основното проучване, които остават на доза от 0,5 mg е 0,17 (0,21 в основното проучване). ГЧР при пациентите, преминали от плацебо към финголимод 0,5 mg е 0,22 (0,42 в основното проучване).

Подобни резултати се установяват и в 2-годишно рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано Фаза III проучване на финголимод, със същия дизайн, при 1 083 пациенти (n=358 на 0,5 mg, 370 на 1,25 mg, 355 на плацебо) с ПРМС (D2309; FREEDOMS 2). Медианите на стойностите на изходните характеристики са: възраст 41 години, продължителност на заболяването и EDSS скор 2,5.

Таблица 2: Проучване D2309 (FREEDOMS 2): Основни резултати

	Финголимод 0,5 mg	Плацебо
Клинични крайни точки		
Годишна честота на рецидивите (първична крайна точка)	0,21**	0,40
Процент пациенти без рецидив на 24-ия месец	71,5%**	52,7%
Процент пациенти с 3-месечна потвърдена прогресия на инвалидизацията† Коефициент на риска (95% CI)	25% 0,83 (0,61, 1,12)	29%
ЯМР крайни точки		
Медиана на (среден) броя нови или на уголемените T2 лезии за период от 24 месеца	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Медиана на (среден) броя на Gd-усилените лезии на 24-ия месец	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Медиана на (средна) промяната в обема на главния мозък в % за период от 24 месеца	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Прогресията на инвалидизацията се дефинира като повишаване на EDSS с 1 точка, потвърдено 3 месеца по-късно ** p<0,001, *p<0,05 спрямо плацебо Всички анализи на клиничните крайни точки са при intent-to-treat популация. При ЯМР анализите са използвани оценени данни.		

Проучване D2302 (TRANSFORMS) е 1-годишно рандомизирано, двойно-сляпо, активно (интерферон бета-1a) контролирано Фаза III проучване при 1 280 пациенти (n=429 за 0,5 mg, 420 за 1,25 mg, 431 за интерферон бета-1a, прилаган в доза от 30 µg като интрамускулна инжекция веднъж седмично). Медианата на изходните характеристики е била: възраст 36 години, продължителност на заболяването 5,9 години и изходен EDSS - 2,0. Крайните резултати от проучването са представени в Таблица 3. Няма сигнификантни разлики между дозите от 0,5 mg и 1,25 mg по отношение на крайните точки на проучването.

Таблица 3: Проучване D2302 (TRANSFORMS): Основни резултати

	Финголимод 0,5 mg	Интерферон бета-1a, 30 µg
Клинични крайни точки		
Годишна честота на рецидивите (първична крайна точка)	0,16**	0,33
Процент пациенти без рецидив на 12-ия месец	83%**	71%
Процент пациенти с 3-месечна потвърдена прогресия на инвалидизацията† Коефициент на риска(95% CI)	6% 0,71 (0,42, 1,21)	8%

ЯМР крайни точки		
Медиана на (среден) броя нови или на уголемените T2 лезии за период от 12 месеца	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Медиана на (среден) броя на Gd-усилените лезии на 12-ия месец	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Медиана на (средна) промяната в големината на главния мозък в % за период от 12 месеца	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Прогресията на инвалидизацията се дефинира като повишаване на EDSS с 1 точка, потвърдено 3 месеца по-късно * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ спрямо интерферон бета-1a Всички анализи на клиничните крайни точки са при intent-to-treat популация. При ЯМР анализите са използвани оценени данни		

Пациентите, които са приключили своето участие в 12-месечното основно проучване TRANSFORMS, могат да бъдат включени в заслепеното по отношение на приеманата доза продължение на проучването (D2302E1) и да получават финголимод. Общо 1 030 пациенти са включени, въпреки че при 3-ма от пациентите не е провеждано лечение ($n=356$ продължават на 0,5 mg, 330 продължават на 1,25 mg, 167 преминават от интерферон бета-1a на 0,5 mg и 174 преминават от интерферон бета-1a на 1,25 mg). След 12 месеца (24-ти месец), 882 пациенти (86%) продължават участието си. Между 12-ия и 24-ия месец ГЧР при пациентите на финголимод 0,5 mg в основното проучване, които остават на доза от 0,5 mg е 0,20 (0,19 в основното проучване). ГЧР при пациентите, преминали от интерферон бета-1a към финголимод 0,5 mg е 0,33 (0,48 в основното проучване).

Сборните резултати от проучванията D2301 и D2302 показват реално и статистически значимо понижение на честотата на годишните рецидиви спрямо сравнявания агент в отделните подгрупи, разделени по пол, възраст, предшестваща терапия за множествена склероза, активност на заболяването или степен на инвалидност в началото на проучването.

По-нататъшните анализи на клиничните данни показват трайни терапевтични резултати в подгрупите на пациентите с високоактивна пристъпно-ремитентна множествена склероза.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Gilenya в една или повече подгрупи на педиатричната популация при множествена склероза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните данни са получени от здрави доброволци, бъбречно трансплантирани пациенти и пациенти с множествена склероза.

Фармакологично активният метаболит, отговорен за ефикасността е финголимод фосфат.

Абсорбция

Финголимод се абсорбира бавно (t_{max} е 12-16 часа) и в голяма степен ($\geq 85\%$). Привидната абсолютна перорална бионаличност е 93% (95% доверителен интервал: 79-111%). Стационарно състояние на концентрацията в кръвта се постига в рамките на 1 до 2 месеца при прилагане веднъж дневно и нивата при стационарно състояние са приблизително 10-пъти по-високи от началната доза.

Приемът на храна не повлиява C_{max} или експозицията (AUC) на финголимод. При финголимод фосфат C_{max} се повишава слабо с 34%, докато AUC остава непроменена. Поради тази причина Gilenya може да се приема без никаква зависимост от храната (вж. точка 4.2).

Разпределение

Финголимод се разпределя във висока степен в червените кръвни клетки, които съставляват 86% от клетъчната фракция на кръвта. Финголимод фосфат се усвоява в по-малка степен от кръвните клетки <17%. Финголимод и финголимод фосфат се свързват във висока степен с белтъците (>99%).

Финголимод се разпространява във висока степен в тъканите с обем на разпределение около $1\ 200 \pm 260$ литра.

Биотрансформация

При хората финголимод се трансформира чрез обратимо стереоселективно фосфорилиране до фармакологично активния (S)-енантиомер на финголимод фосфат. Финголимод се елиминира чрез оксидативна биотрансформация предимно чрез цитохром P450 4F2 изоензима и частична разпадане на мастни киселини до неактивни метаболити и чрез образуване на фармакологично неактивен неполярен церамидов аналог на финголимод. Основните ензими, участващи в метаболизирането на финголимод са частично определени и могат да бъдат CYP4F2 или CYP3A4.

След еднократно перорално прилагане на [^{14}C] финголимод, болшинството от компонентите на финголимод в кръвта, определени чрез тяхното допринасяне за AUC до 34 дни след прилагане на дозата, са самият финголимод (23%), финголимод фосфат (10%), и неактивни метаболити (M3 карбоксилиран киселинен метаболит (8%), M29 церамиден метаболит (9%) и M30 церамиден метаболит (7%)).

Елиминиране

Клирънсът на финголимод от кръвта е $6,3 \pm 2,3$ l/h и средният привиден терминален полуживот ($t_{1/2}$) е 6-9 дни. Нивата на финголимод и финголимод фосфат в кръвта се понижават успоредно в терминалната фаза, което води до подобен полуживот и за двата метаболита.

При перорално приложение около 81% от дозата се екскретира бавно в урината като неактивни метаболити. Финголимод и финголимод фосфат не се екскретиран непроменени в урината, но са основни компоненти във фецеса, където всеки един от тях се открива в количества по-малки от 2,5% от приложената доза. Откриваемостта на приложената доза след 34 дни е 89%.

Линейност

Концентрациите на финголимод и финголимод фосфат нарастват видимо дозозависимо при многократно прилагане веднъж дневно на доза от 0,5 mg или 1,25 mg.

Особености при специфични групи пациенти

Фармакокинетиката на финголимод и финголимод фосфат не се различава при мъже и при жени, при пациенти с различна етническа принадлежност или при пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане.

При индивиди с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (клас А, В и С по Child-Pugh) не се наблюдава промяна в C_{\max} на финголимод, но AUC на финголимод се повишава съответно с 12%, 44% и 103%. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), C_{\max} на финголимод фосфат намалява с 22%, докато AUC не се променя значително.

Фармакокинетиката на финголимод фосфат не е оценявана при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Видимият полуживот на елиминиране не се променя при индивиди с леко чернодробно увреждане, но се удължава с около 50% при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане.

Финголимод не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) (вж. точка 4.3). Финголимод трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Клиничният опит и информацията относно фармакокинетиката при пациенти на възраст над 65 години са ограничени. Gilenya трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на възраст 65 години и повече (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Има ограничени данни, получени в хода на проучване при бъбречно трансплантирани пациенти, в което участват 7 деца на възраст над 11 години (проучване FTU720A0115). Сравнението на тези данни с получените от здрави възрастни доброволци има ограничено приложение и не могат да бъдат направени валидни заключения относно фармакокинетичните свойства на финголимод при деца.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на финголимод е оценяван при мишки, плъхове, кучета и маймуни. При прилагане в дози от 0,15 mg/kg и повече, превишаващи приблизително 4-пъти горната граница на експозицията (AUC) при хора, при дневна доза от 0,5 mg основните прицелните органи са били лимфната система (лимфопения и лимфоидна атрофия), белите дробове (увеличаване на теглото им, гладкомускулна хипертрофия на бронхо-алвеоларната връзка) и сърцето (негативен хронотропен ефект, повишаване на кръвното налягане, периваскуларни промени и миокардна дегенерация) при отделни видове; кръвоносните съдове (вазопатия) само при плъхове.

Няма данни за карциногенност в хода 2-годишно биологично изследване при плъхове при перорално прилагане на финголимод в доза до максимално поносимата от 2,5 mg/kg, съответстваща приблизително на 50-пъти над достиганата при хора системна експозиция (AUC) при доза от 0,5 mg. Независимо от това, в хода на едно 2-годишно проучване при мишки, е наблюдавана повишена честота на злокачествен лимфом при прилагане на дози от 0,25 mg/kg и по-високи, съответстващи приблизително на 6-пъти над достиганата при хора системна експозиция (AUC) при дневна доза от 0,5 mg.

В проучванията при животни финголимод не проявява мутагенен или кластогенен потенциал.

Финголимод не повлиява броя/подвижността на сперматозоидите или фертилитета при мъжки и женски плъхове при прилагане на най-високата изпитвана доза (10 mg/kg), съответстваща приблизително на 150-пъти над достиганата при хора системна експозиция (AUC) при дневна доза от 0,5 mg.

Финголимод е тератогенен при плъхове при прилагане в дози от 0,1 mg/kg или по-високи. Най-честите фетални органни малформации включват персистиращ трункус артериозус и междукамерен септален дефект. Наличието на тератогенен потенциал при зайци не може да бъде напълно оценено, независимо от това, при прилагане в дози от 1,5 mg/kg и повече се наблюдава повишена ембрио-фетална смъртност, а при прилагане в дози от 5 mg/kg се наблюдава намаляване на броя на жизнеспособните фетуси, както и забавяне на растежа на фетуса.

При плъхове преживяемостта на F1 поколението през ранния неонатален период е намалена, при прилагане на дози, които не причиняват майчина токсичност. Въпреки че теглото, развитието, поведението и фертилитета на F1 не се повлияват от лечението с финголимод.

Финголимод се екскретира в млякото на животни, при които е прилаган по време на лактация. Финголимод и неговите метаболити реминават през плацентарната бариера при плъхове.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Не се очаква наличието на рискове за околната среда вследствие употребата на Gilenya при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Магнезиев стеарат

Манитол

Капсулна обвивка:

Жълт железен оксид (E172)

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Надпис:

Шеллак (E904)

Алкохол, безводен

Изопропилов алкохол

Бутилов алкохол

Пропилен гликол

Пречистена вода

Силен амониев разтвор

Калиев хидроксид

Черен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

Титанов диоксид (E171)

Диметикон

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC/алуминиеви блистерни опаковки, съдържащи 7 или 28 твърди капсули или групови опаковки, съдържащи 84 (3 опаковки по 28) твърди капсули.

PVC/PVDC/алуминиева перфорирана едnodозова блистерна опаковка, съдържаща 7x 1 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/677/001-005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

17.03.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

Ако подаването на актуализиран периодичен доклад за безопасност и актуализиран ПУР съвпадне, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за минимизиране на риска**

Преди пускането на пазара във всяка Държава-членка Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува учебните материали с Националните компетентни власти.

ПРУ трябва да гарантира, след обсъждане и съгласуване с Националните компетентни власти, във всяка държава-членка, където GILENYA се продава, че при пускането на пазара и след това, всички лекари, които се очаква да предписват GILENYA, ще бъдат снабдени с актуализиран информационен пакет за лекаря, съдържащ следните елементи:

- Кратка характеристика на продукта
- Списък за справка на лекаря преди да предпише GILENYA
- Информация относно Регистъра за експонирани на финголимод бременности
- Карта за напомняне на пациента

Списъкът за справка на лекаря трябва да съдържа следните ключови послания:

- Изисквания за проследяване при започване на лечението
 - Преди прилагане на първата доза
 - Да се направи изходно ЕКГ преди прилагане на първата доза GILENYA.
 - Да се измери кръвното налягане преди прилагане на първата доза GILENYA.
 - Да се изследва чернодробната функция преди започване на лечението.
 - Да се направи оценка на очния статус преди започване на лечението с GILENYA при пациенти със захарен диабет или с анамнеза за увеит.
 - До 6 часа след прилагане на първата доза
 - Проследяване на пациентите в продължение на 6 часа след прилагане на първата доза GILENYA, за появата на признаци и симптоми на брадикардия, включително ежечасно измерване на пулса и кръвното налягане. Препоръчва се продължителен (в реално време) ЕКГ мониторинг.
 - Да се направи ЕКГ в края на 6 часовия период на проследяване.
 - >6 до 8 часа след прилагане на първата доза
 - Ако на 6-ия час, сърдечната честота е с най-ниска стойност след прилагане на първата доза, мониторингът се удължава най-малко с два часа и докато сърдечната честота не започне да се повишава.
- Препоръки при подновяване на лечението с GILENYA, след прекъсване на лечението

Същото проследяване след прилагане на първата доза, както при започване на лечението се препоръчва когато:

 - лечението е било прекъснато за един ден или повече през първите 2 седмици от лечението;
 - лечението е било прекъснато за повече от 7 дни през 3-тата или 4-тата седмица от лечението;
 - лечението е било прекъснато за повече от 2 седмици поне 1 месец след започване на лечението.

- Препоръки за проследяване през нощта след прилагане на първата доза (или ако се прилага същото проследяване след прилагане на първата доза при подновяване на лечението)

Продължително проследяване на сърдечната честота в болнични условия, най-малко през нощта и до обратно развитие на находката при пациенти, при които се е наложила фармакологична интервенция по време на проследяването при започване на лечението/подновяване на лечението. Повторете проследяването след прилагане на първата доза и след прилагане на втората доза GILENYA.

Продължително проследяване на сърдечната честота в болнични условия, най-малко през нощта и до обратно развитие на находките при пациентите:

- С AV блок трета степен възникнал по всяко време.
- Които на 6-ия час са имали:
 - Сърдечна честота <45 удара в минута.
 - Ново появил се AV блок втора или по-висока степен.
 - QTc интервал ≥ 500 msec.
- GILENYA не се препоръчва при пациенти с:
 - AV блок втора степен тип Мьобиц 2 или по-висока степен AV блок
 - Синдром на болния синусов възел
 - Сино-атриален сърдечен блок
 - Удължаване на QTc >470 msec (жени) или >450 msec (мъже)
 - Ишемична болест на сърцето, включително стенокардия
 - Мозъчно-съдова болест
 - Анамнеза за миокарден инфаркт
 - Застойна сърдечна недостатъчност
 - Анамнеза за сърдечен арест
 - Тежка сънна апнея
 - Анамнеза за симптоматична брадикардия
 - Анамнеза за повтарящ се синкоп
 - Неконтролирана хипертония

Ако се прецени, че е уместно провеждането на лечение с GILENYA при такива пациенти, то очакваните ползи трябва да превъзхождат потенциалните рискове и трябва да се направи консултация с кардиолог, за да се определи най-подходящия режим на проследяване, като се препоръчва продължително проследяване, най-малко през нощта.
- GILENYA не се препоръчва при пациенти, които приемат едновременно антиаритмични лекарствени средства Клас Ia или Клас III.
- GILENYA не се препоръчва при пациенти, които приемат едновременно лекарства, за които се знае, че понижават сърдечната честота. Ако се прецени, че е уместно провеждането на лечение с GILENYA при такива пациенти, то очакваните ползи трябва да превъзхождат потенциалните рискове и трябва да се направи консултация с кардиолог, за да се премине на лечение, без понижаване на сърдечната честота или ако това е невъзможно, да се определи най-подходящия режим на проследяване. Препоръчва се продължително проследяване, най-малко през нощта.
- GILENYA намалява броя на лимфоцитите в периферната кръв. Необходимо е, преди започване на лечение, да се изследва броя на лимфоцитите в периферната кръв (БЛП) на пациентите и той да бъде проследен по време на лечението с GILENYA.

- GILENYA може да повиши риска от инфекции. При пациенти с тежки активни инфекции, започването на лечението, трябва да се отложи до отзвучаване на инфекцията. По време на тежки инфекции трябва да се обсъди прекратяване на лечението. Едновременното лечение с имunosупресиращи или имуномодулиращи средства трябва да се избягва.
- Необходимостта от инструктиране на пациентите да съобщават веднага за признаци и симптоми на инфекция на предписващия лекар, по време на лечението и до два месеца след лечението с GILENYA.
- Конкретни препоръки относно ваксинациите, при пациенти, започващи или провеждащи лечение с GILENYA.
- Необходимостта от пълна оценка на очния статус 3-4 месеца след започване на терапия с GILENYA, за ранно откриване на зрителни нарушения, в резултат на лекарствено-индуциран макулен едем.
- Необходимостта от оценка на очния статус, по време на лечението с GILENYA, при пациенти със захарен диабет или анамнеза за увеит.
- Тератогенният риск при GILENYA: колко е важно да се избягва забременяване при провеждане на лечение с GILENYA и необходимостта от предоставяне на отрицателен тест за бременност, преди започване на лечението. Той трябва да бъде повтарян през подходящи интервали.
- Необходимостта да се информират жените с детероден потенциал за сериозния риск за плода и за необходимостта да прилагат ефективна контрацепция, по време на лечението и най-малко два месеца след прекратяване на лечението с GILENYA.
- Необходимостта от проследяване на чернодробната функция на 1-ви, 3-ти, 6-ти, 9-ти и 12-ти месеци по време на лечението с GILENYA и периодично след това.
- Необходимостта от предоставяне на пациентите на карта за напомняне на пациента.

Картата за напомняне на пациента трябва да съдържа следните ключови послания:

- Че ще им бъде направено изходно ЕКГ и измерване на кръвното налягане, преди прилагане на първата доза GILENYA.
- Че сърдечната им честота трябва да бъде проследена в продължение на 6 или повече часа след прилагане на първата доза GILENYA, включително че на всеки час ще им бъдат измервани пулса и кръвното налягане. Пациентите могат да бъдат проследени чрез продължителен ЕКГ мониторинг през първите 6 часа. Ще им се направи ЕКГ на 6-ия час и при определени условия, проследяването може да включва и престой през нощта.
- Необходимостта да се обалят на лекуващия лекар в случай на прекъсване на лечението, тъй като може да се наложи повторно проследяване след прилагане на първата доза, в зависимост от продължителността на прекъсването и времето от началото на лечението с GILENYA.

- Необходимостта да се съобщят веднага симптомите, показващи ниска сърдечна честота (като замаяност, световъртеж, гадене или палпитации), след прилагане на първата доза GILENYA.
 - GILENYA не се препоръчва при пациенти със сърдечно заболяване или при такива, приемащи едновременно лекарства, за които се знае, че понижават сърдечната честота и те трябва да съобщават на всеки лекар, който посещават, че са на лечение с GILENYA.
 - Признаците и симптомите на инфекция и необходимостта да съобщят веднага за появата им на предписващия лекар, по време на лечението и до два месеца след лечението с GILENYA.
 - Необходимостта да съобщят веднага за появата на симптоми на зрително увреждане на предписващия лекар, по време на лечението и до два месеца след лечението с GILENYA.
 - Че GILENYA е тератогенна и жените с детероден потенциал трябва:
 - Да имат отрицателен тест за бременност.
 - Да прилагат ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко два месеца след прекратяване на лечението с GILENYA.
 - Да съобщят веднага на предписващия лекар за всяка (желана или нежелана) бременност, по време на лечението и най-малко два месеца след прекратяване на лечението с GILENYA.
 - Необходимостта от изследване на чернодробната функция, преди започване на лечението и от проследяване на чернодробната функция на 1-ви, 3-ти, 6-ти, 9-ти и 12-ти месеци по време на лечението с GILENYA и периодично след това.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Провеждане на проспективно кохортно проучване, оценяващо честотата на сърдечно-съдовите нежелани събития при пациенти, започващи лечение с GILENYA на пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, въз основа на одобрен от СММР протокол.	Краен доклад от проучването до 15 Декември 2020

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GILENYA 0,5 mg твърди капсули
Финголимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една капсула съдържа 0,5 mg финголимод (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/677/005 28 капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

GILENYA 0,5 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА – ТИП «ПОРТФЕЙЛ»

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GILENYA 0,5 mg твърди капсули
Финголимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една капсула съдържа 0,5 mg финголимод (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 твърди капсули
28 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

За да отворите: Докато натискате таб 1 леко избутайте таб 2.

Седмица
Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

GILENYA 0,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА ОПАКОВКА
ТИП «ПОРТФЕЙЛ» (С BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GILENYA 0,5 mg твърди капсули
Финголимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една капсула съдържа 0,5 mg финголимод (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка, съдържаща 84 (3 опаковки по 28) твърди капсули.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/677/004 84 капсули (3 опаковки по 28)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

GILENYA 0,5 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА – ОПАКОВКА ТИП
«ПОРТФЕЙЛ» (БЕЗ BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GILENYA 0,5 mg твърди капсули
Финголимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една капсула съдържа 0,5 mg финголимод (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 твърди капсули
Част от групова опаковка, съставена от 3 опаковки, всяка съдържаща 28 твърди капсули.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

За да отворите: Докато натискате таб 1 леко избутайте таб 2.

Седмица
Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/677/004

84 капсули (3 опаковки по 28)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

GILENYA 0,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА ЕДИНИЧНИ ЕДНОДОЗОВИ БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GILENYA 0,5 mg твърди капсули
Финголимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една капсула съдържа 0,5 mg финголимод (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 твърди капсули (в единични еднодозови блистери)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/677/001 7 капсули (в единични еднодозови блистери)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

GILENYA 0,5 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GILENYA 0,5 mg твърди капсули
Финголимод

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ ЗА ОПАКОВКА ТИП «ПОРТФЕЙЛ»**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GILENYA 0,5 mg

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕДИНИЧНИ ЕДНОДОЗОВИ БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GILENYA 0,5 mg твърди капсули
Финголимод

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

GILENYA 0,5 mg твърди капсули Финголимод (Fingolimod)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Gilenya и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Gilenya
3. Как да приемате Gilenya
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Gilenya
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Gilenya и за какво се използва

Какво представлява Gilenya

Активното вещество на Gilenya е финголимод.

За какво се използва Gilenya

Gilenya се използва при възрастни за лечение на пристъпно-ремитентна множествена склероза (МС), по-специално при:

пациенти, които не са се повлияли въпреки предхождащото лечение с интерферон бета (друго лекарство за лечение на МС).

или

пациенти с бързо прогресираща тежка МС.

Gilenya не лекува МС, но помага за намаляване на броя на пристъпите и забавя прогресията на физическата инвалидизация вследствие МС.

Какво е множествена склероза

МС е хронично състояние, което засяга централната нервна система (ЦНС), състояща се от главен и гръбначен мозък. При МС възпалението разрушава предпазната обвивка на невроните в ЦНС (наречена миелин) и нарушава правилното им функциониране. Процесът се нарича демиелинизация.

Пристъпно-ремитентната МС се характеризира с повтарящи се пристъпи (рецидиви) от страна на нервната система, дължащи се на възпалението в рамките на ЦНС. Симптомите са различни при отделните пациенти, но обикновено включват затруднено ходене, скованост, зрителни нарушения или нарушения в координацията. Симптомите при пристъп могат да изчезнат напълно след овладяване на пристъпа, но някои от нарушенията могат и да останат.

Как действа Gilenya

Gilenya спомага за предпазването на ЦНС от атаките на имунната система като намалява способността на някои бели клетки (лимфоцити) да се придвижват из тялото и възпрепятства достигането им до главния и гръбначния мозък. Това ограничава увреждането на невроните, причинено от МС.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Gilenya

Не приемайте Gilenya

- ако имате **отслабена имунна система** (поради имунодефицитен синдром, заболяване или лекарства, които потискат имунната система);
- ако имате **тежка активна инфекция или активна хронична инфекция** като хепатит или туберкулоза;
- ако имате **активно раково заболяване** (освен ако не е вид кожен рак, наречен базалноклетъчен карцином);
- ако имате **тежки чернодробни проблеми**;
- **ако сте алергични** към финголимод или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Ако някое от изброените се отнася за Вас, **информирайте Вашия лекар без да приемате Gilenya.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Gilenya:

- ако имате **неправилен, нарушен сърдечен ритъм**;
- ако имате симптоми на забавена сърдечна честота (напр. замаяност, гадене или сърцебиене);
- ако имате **някакви сърдечни проблеми, запушени кръвоносни съдове на сърцето, ако сте имали инфаркт, ако сте имали спиране на сърцето в миналото или имате стенокардия**;
- ако сте имали **инсулт**;
- ако имате **сърдечна недостатъчност**;
- ако имате **тежки дихателни проблеми по време на сън (тежка сънна апнея)**;
- ако са Ви казвали, че имате **нарушения в електрокардиограмата**;
- ако приемате или **наскоро сте приемали лекарства за неправилен сърдечен ритъм** като хинидин, дизопирамид, амиодарон или соталол;
- ако приемате или **наскоро сте приемали лекарства, които забавят сърдечната дейност** (като например бета блокери, верапамил, дилтиазем или ивабрадин, дигоксин, антихолинестеразни средства или пилокарпин);
- ако имате **сте имали внезапна загуба на съзнание или припадък (синкоп) в миналото**;
- ако **планирате да се ваксинирате**;
- ако **не сте боледували от варицела**;
- ако имате или сте имали **зрителни нарушения** или други симптоми като оток на централната зрителна област (макула) в задната част на окото (състояние известно като макулен едем, вижте по-долу), възпаление или инфекция на окото (увеит), **или ако имате диабет** (който може да доведе до проблеми с очите);
- ако имате **проблеми с черния дроб**;
- ако имате **високо кръвно налягане, което не може да бъде контролирано с лекарства**;
- ако имате **сериозни белодробни проблеми** или “пушаческа кашлица”.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, **информирайте Вашия лекар преди да приемете Gilenya.**

Забавяне на сърдечната честота (брадикардия) и неправилен сърдечен ритъм: При започване на лечението Gilenya може да предизвика забавяне на сърдечната честота. В резултат на това е възможно да се почувствате замаяни или уморени, да усещате пулса си или кръвното Ви налягане рязко да спадне. **Ако някой от изброените ефекти се прояви, информирайте Вашия лекар, защото е възможно да се нуждаете от незабавно лечение.** Gilenya може също така да предизвика неправилен сърдечен ритъм, особено след прилагане на първата доза. Възстановяването на неправилен сърдечен ритъм до нормален обикновено става в рамките на по-малко от един ден. Забавеният сърдечен ритъм се възстановява до нормални стойности обикновено в рамките на един месец.

Вашият лекар ще Ви помоли да останете в кабинета или клиниката най-малко 6 часа след приема на първата доза Gilenya и ще измерва на всеки час пулса и кръвното Ви налягане, за да могат да бъдат взети съответните мерки при появата на нежелани ефекти, които могат да възникнат при започване на лечението. Преди прилагане на първата доза Gilenya и след 6-часовия период на проследяване трябва да Ви се направи електрокардиограма. През този период Вашият лекар може непрекъснато да проследява Вашата кардиограма. Ако след 6-часовия период на проследяване имате много бавна или понижаваща се сърдечна честота, или ако кардиограмата Ви показва отклонения, може да се наложи да бъдете проследен за по-дълъг период (най-малко още 2 часа и може би през нощта), до отзвучаването им. Същото може да важи и при подновяване на лечението с Gilenya, след прекъсване, в зависимост от това с каква продължителност е прекъсването и колко време сте приемали Gilenya преди прекъсването.

Ако имате или сте изложени на риск от поява на неправилен сърдечен ритъм, ако електрокардиограмата Ви показва отклонения, ако имате сърдечно заболяване или сърдечна недостатъчност, лечението с Gilenya може да не е подходящо за Вас.

Ако сте имали внезапна загуба на съзнание или понижаване на сърдечната честота в миналото, лечението с Gilenya може да не е подходящо за Вас. Ще бъдете прегледан от кардиолог (специалист по сърцето), който ще Ви посъветва, как трябва да започнете лечението с Gilenya, включително да Ви наблюдава през нощта.

Ако приемате лекарства, които могат да доведат до понижаване на сърдечната честота, лечението с Gilenya може да не е подходящо за Вас. Ще бъдете прегледан от кардиолог, който ще прецени, дали е възможно да преминете към алтернативни лекарства, които не понижават сърдечната честота, за да може да започнете лечение с Gilenya. Ако е невъзможна такава промяна, кардиологът ще Ви посъветва, как трябва да започнете лечението с Gilenya, включително ще Ви наблюдава през нощта.

Ако никога не сте карали шарка: Ако никога не сте карали шарка Вашият лекар може да поиска да провери Вашия имунитет срещу вируса, който я причинява (варицела зостер вирус). Ако нямате защита срещу този вирус, може да е необходимо да Ви се постави ваксина преди започване на лечението с Gilenya. В такъв случай Вашият лекар ще отложи лечението с Gilenya с един месец.

Инфекции: Gilenya намалява броя на белите кръвни клетки (особено броя на лимфоцитите). Белите кръвни клетки се борят с инфекциите. Докато приемате Gilenya (и до 2 месеца след спиране на лечението) е възможно да боледувате по-често от инфекции. Инфекциите, от които вече боледувате могат да се влошат. Инфекциите могат да бъдат сериозни и животозастрашаващи. Ако мислите, че имате някаква инфекция, имате температура или се чувствате все едно имате грип, обадете се на Вашия лекар незабавно.

Макулен едем: Ако имате или сте имали зрителни нарушения или други признаци на оток на централната зрителна област (макулата) в задната част на окото, възпаление или инфекция на окото (увеит) или диабет е възможно Вашият лекар да поиска да си направите преглед на очите преди да започнете лечението с Gilenya.

Вашият лекар може да поиска да си правите очни прегледи в продължение на 3 до 4 месеца след започване на лечението с Gilenya.

Макулата е малък участък от ретината, разположен в задната част на окото, който Ви позволява да различавате формите, цветовете и отделните детайли ясно и отчетливо. Gilenya може да предизвика оток на макулата, състояние известно като макулен едем. Отокът обикновено се развива в рамките на първите 4 месеца след започване на лечението с Gilenya.

Шансът да развиете макулен едем е по-висок, ако имате **диабет** или имате инфекция на окото, наречена увеит. И при двата случая Вашият лекар ще настоява редовно да минавате на очен преглед, за да може навреме да се хване развитието на макулен едем.

В случай на развитие на макулен едем, консултирайте се с Вашия лекар преди да продължите лечението с Gilenya.

Макулният едем може да предизвика някои от зрителните симптоми, както при рецидив на МС (оптичен неврит). В ранните стадии пациентите могат да са асимптоматични. Информирайте Вашия лекар относно всяка промяна, настъпила във Вашето зрение. Вашият лекар може да поиска да Ви изпрати на очен преглед, особено ако:

- централното Ви зрение е замъглено или има сенки;
- имате слепи петна в централното зрение;
- трудно Ви е да различавате цветовете или фини детайли.

Чернодробни функционални тестове: Ако имате сериозни чернодробни проблеми не трябва да приемате Gilenya. Gilenya може да предизвика отклонения в показателите на чернодробните функционални тестове. Възможно е да нямате никакви симптоми, но ако забележите пожълтяване на кожата или на бялото на очите, необичайно оцветяване на урината или необяснимо гадене и повръщане, **информирайте Вашия лекар незабавно.**

Ако получите някой от изброените симптоми след започване на лечението с Gilenya, **информирайте Вашия лекар незабавно.**

През първите дванадесет месеца от лечението Вашият лекар ще поиска да Ви направи кръвни изследвания, за да проследи състоянието на чернодробната Ви функция. Ако резултатите от тестовете показват наличие на чернодробни проблеми, е възможно да се наложи прекратяване на лечението с Gilenya.

Високо кръвно налягане

Тъй като Gilenya води до леко повишаване на кръвното налягане, Вашият лекар може да поиска да следи редовно стойностите на Вашето кръвно налягане.

Белодробни проблеми

Gilenya повлиява слабо белодробната функция. Пациентите със сериозни белодробни заболявания или такива с “пушаческа кашлица” имат по-голям шанс за развитие на нежелани реакции.

Кръвна картина

Търсеният ефект на лечението с Gilenya е намаляване на броя на белите кръвни клетки. Ефектът е обратим в рамките на 2 месеца след спиране на лечението. Ако се налага да Ви бъдат правени някакви кръвни тестове, информирайте лекаря, че приемате Gilenya. В противен случай е възможно той да интерпретира погрешно получените резултати от тестовете, а при някои кръвни тестове е необходимо да се вземе по-голямо количество кръв от обикновено.

Преди да започнете лечение с Gilenya Вашият лекар ще провери дали имате достатъчно бели кръвни клетки в кръвта, след което е възможно да поиска редовно повторение на изследването. В случай че нямате достатъчно бели кръвни клетки е възможно да се наложи да прекъснете лечението с Gilenya.

Пациенти в старческа възраст

Опитът с Gilenya при пациенти в старческа възраст (над 65 години) е ограничен. Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате някакви притеснения.

Деца и юноши

Gilenya не е показана за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като не е проучвана при пациенти с МС под 18 години.

Други лекарства и Gilenya

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- **Лекарства, които потискат или модулират имунната система**, включително **други лекарства за лечение на МС**, като интерферон бета, глатирамер ацетат, натализумаб или митоксантрон. Не трябва да приемате Gilenya заедно с такива лекарства, тъй като те могат да засилят ефектите върху имунната система (вижте също “Не приемайте Gilenya”).
- **Ваксини**. По време на лечението и до 2 месеца след спиране на лечението с Gilenya не трябва да Ви бъдат прилагани определени видове ваксини (живи атенюирани ваксини), тъй като те могат да предизвикат появата на инфекцията, от която би трябвало да предпазват. Останалите ваксини могат да не действат така добре, както обикновено, ако се приложат през този период.
- **Лекарства, които забавят сърдечната честота** (например бета блокери, като атенолол). Употребата на Gilenya заедно с такива лекарства може да засили ефекта върху сърдечната честота през първите дни след започване на лечението.
- **Лекарства за лечение на неправилен сърдечен ритъм**, като хинидин, дизопирамид, амиодарон или соталол. Вашият лекар може да реши да не Ви предписва Gilenya, ако приемате такива лекарства, тъй като тя може да засили ефектите по отношение на неправилния сърдечен ритъм.
- **Други лекарства:** протеазни инхибитори, антиинфекциозни средства като кетоконазол, противогъбични азоли, кларитромицин или телитромицин.

Бременност и кърмене

Преди да започнете лечение с Gilenya Вашият лекар ще Ви помоли да си направите тест за бременност, за да е сигурен, че не сте бременна. Трябва да избягвате да забременявате докато приемате Gilenya и в продължение на два месеца след спиране на приема, тъй като съществува риск от увреждане на бебето. Консултирайте се с Вашия лекар относно съответните методи за контрацепция, които трябва да използвате по време на лечението и в продължение на 2 месеца след спирането му.

Ако забременеете докато приемате Gilenya, спрете приема на лекарството и информирайте Вашия лекар незабавно. Вашият лекар ще прецени кое е най-добре за Вас и за Вашето бебе.

Не трябва да кърмите докато приемате Gilenya. Gilenya може да преминава в кърмата и съществува риск от сериозни нежелани ефекти за бебето.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Вашият лекар ще Ви информира дали Вашата болест Ви позволява безопасно да шофирате и да работите с машини. Gilenya не се очаква да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Независимо от това, при започване на лечението ще се наложи да останете под наблюдение в кабинета на лекаря или в съответната клиника в продължение на 6 часа след приема на първата доза Gilenya. Способността Ви за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена през този период и евентуално след това.

3. Как да приемате Gilenya

Лечението с Gilenya ще се проследява от лекар с опит в лечението на множествена склероза.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Дозата е една капсула дневно. Приемайте Gilenya веднъж дневно с чаша вода. Gilenya може да се приема със или без храна.

Приемайте Gilenya по едно и също време всеки ден, това ще Ви помогне да не забравяте да вземате лекарството си.

Не превишавайте препоръчителната доза.

Вашият лекар може да реши да преминете директно от лечение с интерферон бета към лечение с Gilenya, ако нямате признаци на някакви, причинени от предишното лечение отклонения. Може да се наложи да Ви направят изследвания на кръвта, за да се изключи наличието на подобни отклонения. Възможно е след прекратяване на лечение с натализумаб да се наложи да почакате 2-3 месеца преди да започнете лечение с Gilenya.

Ако имате въпроси относно това колко дълго ще приемате Gilenya, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Gilenya

Ако сте приели повече от необходимата доза Gilenya, обадете се на Вашия лекар незабавно.

Ако сте пропуснали да приемете Gilenya

Ако сте приемали Gilenya по-малко от 1 месец и сте пропуснали да приемете 1 доза в продължение на един ден, консултирайте се с Вашия лекар, преди да приемете следващата доза. Той може да реши да Ви остави под наблюдение по време на приема на следващата доза.

Ако сте приемали Gilenya в продължение на поне 1 месец и сте пропуснали да приемете лекарството си повече от 2 седмици, консултирайте се с Вашия лекар преди да приемете следващата доза. Той може да реши да Ви остави под наблюдение по време на приема на следващата доза. Ако обаче сте пропуснали да приемете лекарството си по-малко от 2 седмици, може да вземете следващата доза, така както е било предписано.

Никога не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Gilenya

Не спирайте приема на Gilenya и не променяйте дозата си без да сте се консултирали с Вашия лекар.

Gilenya ще остане в тялото Ви в продължение на 2 месеца след спиране на приема ѝ. Броят на белите кръвни клетки (лимфоцитният брой) може също да остане нисък през този период, а изброените в тази листовка нежелани реакции могат все още да бъдат налице. След прекратяване на лечението с Gilenya е възможно да се наложи да почакате 6-8 седмици преди да започнете ново лечение за МС.

Ако се налага да започнете отново лечение с Gilenya, след прекъсване за повече от 2 седмици, е възможно ефектът върху сърдечната честота, наблюдаван при първоначалното започване на лечението да се появи отново и да се наложи да бъдете наблюдаван в лекарския кабинет или клиника при повторно започване на лечението. Не започвайте отново лечение с Gilenya след спиране за повече от две седмици, без да се консултирате с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от нежеланите реакции могат да бъдат или да станат сериозни

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Кашлица с хракчи, дискомфорт в областта на гърдите, висока температура (признаци на белодробни нарушения)
- Неразположение с гадене, повръщане, диария (признаци на чревни проблеми)
- Херпес вирусни инфекции (херпес зостер) със симптоми като образуване на мехури, парене, сърбеж или болка в областта на устата или гениталиите. Другите симптоми могат да бъдат висока температура и слабост в ранните стадии на инфекцията, последвани от изтръпване, сърбеж и образуване на червени плаки или мехури в областта на лицето или тялото
- Забавена сърдечна дейност (брадикардия), неправилен сърдечен ритъм

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Пневмония със симптоми като висока температура, кашлица, затруднено дишане
- Макулен едем (оток на централната зрителна област на ретината в задната част на окото) със симптоми като сенки или слепи петна в централното зрение, замъглено зрение, проблеми при различаването на цветове или детайли.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Състояние, наречено синдром на обратима задна енцефалопатия (СОЗЕ). Симптомите могат да са главоболие, обърканост, гърчове и/или зрителни нарушения.

Ако имате някой от горепосочените симптоми, **информирайте Вашия лекар незабавно.**

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Инфекция с грипен вирус със симптоми като умора, треска, възпалено гърло, болки в ставите и мускулите, висока температура
- Главоболие
- Диария
- Болки в гърба
- Кашлица
- Повишаване на нивата на чернодробните ензими (АЛАТ)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Усещане за тежест или болка в областта на бузите или челото (синусит)
- Гъбични инфекции, засягащи кожата, косата или ноктите (трихофития)
- Замаяност
- Мравучкане или изтръпване
- Силно главоболие, често пъти съпроводено от гадене, повръщане и свръхчувствителност към светлина (признаци на мигрена)
- Нисък брой на белите кръвни клетки (лимфоцити, левкоцити)
- Слабост
- Сърбящ, зачервен, парещ обрив (признаци на екзема)
- Косопад
- Сърбеж
- Загуба на тегло
- Задух
- Депресия
- Болка в очите
- Замъглено зрение (вижте също параграфа за макулен едем под “Някои нежелани реакции могат да бъдат или могат да станат сериозни”)
- Хипертония (Gilenya може да предизвика леко повишаване на кръвното налягане)
- Повишаване на нивата на чернодробните ензими
- Повишаване на нивата на някои липиди (триглицериди)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Намален брой на някои видове бели кръвни клетки (неутрофили)
- Депресивно настроение

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Нарушения на кръвоносните съдове
- Нарушения на нервната система
- Рак на лимфната система (лимфом)

Ако някоя от изброените реакции Ви засегне в по-тежка степен, **информирайте Вашия лекар.**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Gilenya

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:/EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте опаковки, които са повредени или имат признаци на фалшифициране.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Gilenya

- Активното вещество е: финголимод. Всяка капсула съдържа 0,5 mg финголимод (като хидрохлорид).
- Другите съставки са:
Капсулно съдържимо: магнезиев стеарат, манитол
Капсулна обвивка: жълт железен оксид (E172), титанов диоксид (E171), желатин
Надпис: шеллак (E904), безводен алкохол, изопропилов алкохол, бутилов алкохол, пропилен гликол, пречистена вода, силен амониев разтвор, калиев хидроксид, черен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), титанов диоксид (E171), диметикон

Как изглежда Gilenya и какво съдържа опаковката

Gilenya 0,5 mg твърда капсула има бяло непрозрачно тяло и ярко жълто непрозрачно капаче. Върху капачето с черно мастило е отпечатано “FTY0.5mg”, а върху тялото с жълто мастило са отпечатани две ленти.

Gilenya се предлага в опаковки, съдържащи 7 или 28 капсули или в групови опаковки, съдържащи 84 капсули (3 опаковки по 28 капсули). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>