

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GILENYA 0,5 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0,5 mg φινγκολιμόδης (ως υδροχλωρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Καψάκιο των 16 mm με ανοικτό κίτρινο αδιαφανές κέλυφος και λευκό αδιαφανές σώμα· αποτύπωση με μαύρο μελάνι, «FTY0.5 mg» στο κέλυφος και δύο ακτινοειδείς λωρίδες αποτυπωμένες στο σώμα με κίτρινο μελάνι.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Gilenya ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε υψηλής ενεργότητας υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) για τις ακόλουθες ομάδες ενηλίκων ασθενών:

- Ασθενείς με υψηλής ενεργότητας νόσο παρά την πλήρη και επαρκή θεραπευτική αγωγή με τουλάχιστον μία τροποποιητική της νόσου θεραπεία (για εξαιρέσεις και πληροφορίες αναφορικά με τις περιόδους έκπλυσης βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).
- ή
- Ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, η οποία ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία μέσα σε ένα έτος, και με 1 ή περισσότερες Gd προσλαμβάνουσες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στην σκλήρυνση κατά πλάκας.

### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Gilenya είναι ένα καψάκιο των 0,5 mg το οποίο λαμβάνεται από του στόματος άπαξ ημερησίως. Το Gilenya μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Η ίδια παρακολούθηση της πρώτης δόσης συνιστάται και κατά την επανέναρξη της θεραπείας σε περίπτωση διακοπής της για:

- 1 ή περισσότερες ημέρες κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας.
- περισσότερες από 7 ημέρες κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 3 και 4 της θεραπείας.
- πάνω από 2 εβδομάδες μετά από θεραπεία ενός μηνός.

Εάν η διακοπή της θεραπείας είναι μικρότερης διάρκειας από τις προαναφερθείσες, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με την επόμενη δόση σύμφωνα με το πρόγραμμα (βλ. παράγραφο 4.4).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Το Gilenya πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Το Gilenya δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία στις πιλοτικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Με βάση κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, δεν χρειάζονται αναπροσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το Gilenya δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Child-Pugh C) (βλ. παράγραφο 4.3). Αν και δεν χρειάζονται αναπροσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, εντούτοις απαιτείται προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Διαβητικοί ασθενείς*

Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και συνυπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη. Το Gilenya πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς λόγω της πιθανής αύξησης του κινδύνου οίδηματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να γίνονται τακτικοί οφθαλμολογικοί έλεγχοι για να διαγιγνώσκεται το οίδημα της ωχράς κηλίδας.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Gilenya σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

### 4.3 Αντενδείξεις

Γνωστό σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας.

Ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή εκείνων που είναι ανοσοκατεσταλμένοι από προηγούμενες θεραπείες).

Σοβαρές ενεργές λοιμώξεις, ενεργές χρόνιες λοιμώξεις (ηπατίτιδα, φυματίωση).

Γνωστές ενεργές κακοήθειες.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Child-Pugh C).

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Βραδυαρρυθμία

Η έναρξη της θεραπείας με Gilenya οδηγεί σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να συσχετίζεται με επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, συμπεριλαμβανομένων και μεμονωμένων αναφορών παροδικού πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδρομή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Μετά την πρώτη δόση, η μείωση του καρδιακού ρυθμού ξεκινά μέσα σε μία ώρα και κορυφώνεται εντός 6 ωρών. Η επίδραση αυτή της πρώτης χορήγησης εμμένει κατά τις επόμενες ημέρες, μολονότι συνήθως ηπιότερη, και συνήθως υποχωρεί τις επόμενες εβδομάδες. Με συνέχιση της χορήγησης, ο μέσος καρδιακός ρυθμός επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα μέσα σε ένα μήνα. Ωστόσο, μεμονωμένοι ασθενείς πιθανόν να μην επιστρέψουν στον αρχικό καρδιακό ρυθμό έως το τέλος του πρώτου μήνα. Οι ανωμαλίες στην αγωγιμότητα ήταν, κατά κανόνα, παροδικές και ασυμπτωματικές. Συνήθως δεν απαιτούσαν θεραπεία και απέδραμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες υπό θεραπεία. Εάν χρειασθεί, η επαγόμενη από τη φινγκολιμόδη μείωση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να υποστραφεί με παρεντερικές δόσεις ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε ΗΚΓ και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πριν από την πρώτη δόση του Gilenya και 6 ώρες μετά. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για διάστημα 6 ωρών για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας με μετρήσεις του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης ανά ώρα. Συνιστάται παρακολούθηση με συνεχές ΗΚΓ (πραγματικού χρόνου) κατά τη διάρκεια αυτού του δώρου.

Σε περίπτωση που εμφανισθούν συμπτώματα σχετιζόμενα με την μετα-δοσολογική βραδυαρρυθμία, πρέπει να ξεκινά κατάλληλος κλινικός χειρισμός και η παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής χρειασθεί φαρμακευτική παρέμβαση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης της πρώτης δόσης, πρέπει να διασφαλίζεται ολονύκτια παρακολούθηση σε ιατρική μονάδα και η παρακολούθηση της πρώτης δόσης να επαναλαμβάνεται και μετά τη δεύτερη δόση του Gilenya.

Εάν ο καρδιακός ρυθμός στις 6 ώρες είναι ο χαμηλότερος από την χορήγηση της πρώτης δόσης (ένδειξη ότι πιθανόν να μην έχει ακόμη εκδηλωθεί η μέγιστη φαρμακοδυναμική επίδραση στην καρδιά), η παρακολούθηση πρέπει να παρατείνεται κατά τουλάχιστον 2 ώρες και μέχρι να αυξηθεί ξανά ο καρδιακός ρυθμός. Επιπλέον, εάν μετά από 6 ώρες ο καρδιακός ρυθμός είναι <45 bpm, ή το ΗΚΓ εμφανίζει νεοεκδηλωθέντα κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού ή διάστημα QTc  $\geq 500$  msec, πρέπει να διενεργείται παρατεταμένη παρακολούθηση (τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση), και μέχρις ότου υποχωρήσουν τα ευρήματα. Η εμφάνιση κολποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου βαθμού οποιαδήποτε στιγμή πρέπει επίσης να οδηγεί σε παρατεταμένη παρακολούθηση (τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση).

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις αναστροφής του επάρματος T έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη. Σε περίπτωση αναστροφής του επάρματος T, ο συνταγογράφος θα πρέπει να διασφαλίζει ότι δεν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα σχετιζόμενα με ισχαιμία του μυοκαρδίου. Εάν υπάρχει υποψία ισχαιμίας του μυοκαρδίου, συνιστάται να αναζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου.

Λόγω του κινδύνου σοβαρών διαταραχών του ρυθμού, το Gilenya δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου βαθμού, Mobitz τύπου II ή υψηλότερο, με σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου ή με φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό, ιστορικό συμπτωματικής βραδυκαρδίας ή υποτροπιάζόντων συγκοπτικών επεισοδίων, ή σε ασθενείς με σημαντική παράταση του διαστήματος QT (QTc>470msec (γυναίκες) ή >450msec (άνδρες)). Επειδή η εμφάνιση σημαντικής βραδυκαρδίας πιθανόν να μη γίνει ανεκτή από ασθενείς με γνωστή ισχαιμική καρδιοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης και της στηθάγχης), αγγειακή εγκεφαλική νόσο, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό καρδιακής ανακοπής, μη ελεγχόμενη υπέρταση ή σοβαρή υπνική άπνοια, το Gilenya δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με Gilenya πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων. Σε περίπτωση που εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου πριν από την έναρξη της αγωγής ώστε να καθορίζεται ο πιο κατάλληλος τρόπος παρακολούθησης, και συνιστάται παρατεταμένη παρακολούθηση τουλάχιστον ολονύκτια κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αρρυθμίες που απαιτούν θεραπεία με τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα. Τάξης Ia και τάξης III αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα έχουν συσχετιστεί με περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades des pointes) σε ασθενείς με βραδυκαρδία. Εφόσον η έναρξη της θεραπείας με Gilenya οδηγεί σε επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού, το Gilenya δεν πρέπει να χορηγείται ταυτοχρόνως με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η εμπειρία με το Gilenya είναι περιορισμένη σε ασθενείς στους οποίους συγχρηγείται αγωγή με β-αναστολείς, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου που μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό (όπως βεραπαμίλη, διλτιαζέμη ή ιβαμπραδίνη) ή με άλλες δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό (π.χ. διγοξίνη, αντιχολινεστερασικούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη). Δεδομένου ότι η έναρξη της θεραπείας με Gilenya σχετίζεται με επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού (βλ. επίσης παράγραφο 4.8 Βραδυαρρυθμία), η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των δραστικών ουσιών κατά την έναρξη του Gilenya μπορεί να σχετισθεί με σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακό αποκλεισμό. Εξαιτίας της πιθανής συνεργικής δράσης στον καρδιακό ρυθμό, η θεραπεία με Gilenya δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα αγωγή με αυτές τις δραστικές ουσίες (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με Gilenya θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων. Αν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας με Gilenya, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου για αλλαγή της αγωγής σε φαρμακευτικό προϊόν που δεν μειώνει τον καρδιακό ρυθμό πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν η αγωγή που μειώνει τον καρδιακό ρυθμό δεν μπορεί να διακοπεί, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή του καρδιολόγου για τον καθορισμό του κατάλληλου τρόπου παρακολούθησης της πρώτης δόσης, και συνιστάται παρατεταμένη παρακολούθηση τουλάχιστον ολονύκτια (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Οι επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό και στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα μπορεί να επανεμφανισθούν κατά την επανέναρξη της θεραπείας με Gilenya ανάλογα με τη διάρκεια της διακοπής και τον χρόνο από την έναρξη της θεραπείας του Gilenya. Η ίδια παρακολούθηση της πρώτης δόσης συνιστάται όπως στην έναρξη της θεραπείας και σε περίπτωση διακοπής της για:

- 1 ή περισσότερες ημέρες κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας.
- περισσότερες από 7 ημέρες κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 3 και 4 της θεραπείας.
- πάνω από 2 εβδομάδες μετά από θεραπεία ενός μηνός.

Εάν η διακοπή της θεραπείας είναι μικρότερης διάρκειας από τις προαναφερθείσες, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με την επόμενη δόση σύμφωνα με το πρόγραμμα.

### Διάστημα QT

Σε διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT με δόσεις 1,25 ή 2,5 mg φινγκολιμόδης σε σταθερή κατάσταση, όταν ήταν ακόμη παρούσα η αρνητική χρονοτρόπος επίδραση της φινγκολιμόδης, η θεραπεία με φινγκολιμόδη οδήγησε σε παράταση του QTcI, με το ανώτατο όριο του 90% CI  $\leq 13,0$  ms. Δεν υπάρχει συσχέτιση δόσης ή έκθεσης-ανταπόκρισης στη φινγκολιμόδη και στην παράταση του QTcI. Δεν υπάρχει σταθερή ένδειξη αυξημένης επίπτωσης σημαντικά παθολογικών τιμών του QTcI, είτε ως απόλυτων τιμών είτε ως μεταβολών από τις αρχικές τιμές, που να συσχετίζονται με τη θεραπεία με φινγκολιμόδη.

Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη. Στις μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην παράταση του διαστήματος QTc, όμως στις κλινικές μελέτες δεν συμμετείχαν ασθενείς υψηλού κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT.

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία πιθανόν να επιμηκύνουν το διάστημα QTc είναι προτιμότερο να αποφεύγονται σε ασθενείς με σχετικούς παράγοντες κινδύνου, όπως για παράδειγμα, υποκαλιαιμία ή συγγενή παράταση του QT.

### Λοιμώξεις

Κύρια φαρμακοδυναμική δράση του Gilenya είναι η δόσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων στο 20-30% της αρχικής τους τιμής. Αυτό οφείλεται στην αναστρέψιμη παρακράτηση των λεμφοκυττάρων στους ιστούς του λεμφικού συστήματος (βλ. παράγραφο 5.1).

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Gilenya, πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη (π.χ. εντός των τελευταίων 6 μηνών ή μετά την διακοπή της προηγούμενης θεραπείας) γενική εξέταση αίματος. Συνιστάται επίσης να γίνεται περιοδικά γενική εξέταση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τον 3 μήνα και στη συνέχεια τουλάχιστον ετησίως, και σε περίπτωση εμφάνισης σημείων λοίμωξης. Εάν επιβεβαιωθεί απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων  $< 0,2 \times 10^9/l$ , πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία έως την επαναφορά, διότι στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με φινγκολιμόδη διεκόπητο σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων  $< 0,2 \times 10^9/l$ .

Η έναρξη της θεραπείας με Gilenya πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη μέχρι την αποδρομή της.

Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται ως προς την ανοσία τους έναντι της ανεμευλογιάς πριν από τη θεραπεία με Gilenya. Συνιστάται οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμευλογιάς επιβεβαιωμένο από επαγγελματία υγείας ή χωρίς τεκμηρίωση πλήρους σχήματος εμβολιασμού με εμβόλιο ανεμευλογιάς να υπόκεινται σε έλεγχο αντισωμάτων έναντι του ιού ανεμευλογιάς-ζωστήρα (VZV) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gilenya. Για τους VZV αρνητικούς ασθενείς συνιστάται πλήρες σχήμα εμβολιασμού με εμβόλιο ανεμευλογιάς πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gilenya (βλ. παράγραφο 4.8). Η έναρξη της θεραπείας με Gilenya πρέπει να αναβάλλεται για 1 μήνα ώστε να εξασφαλίζεται η πλήρης επίδραση του εμβολιασμού.

Οι επιδράσεις του Gilenya στο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές σε ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης. Στους ασθενείς υπό θεραπεία με Gilenya πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να αναφέρουν στο γιατρό τους τυχόν συμπτώματα λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Προσωρινή διακοπή του Gilenya πρέπει να εξετάζεται εάν ένας ασθενής παρουσιάσει σοβαρή λοίμωξη και πρέπει να μελετάται η σχέση οφέλους-κινδύνου πριν την επανέναρξη της θεραπείας.

Μεμονωμένα περιστατικά κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (μιας μυκητιασικής λοίμωξης) έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με σημεία και συμπτώματα συμβατά με κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα (π.χ. κεφαλαλγία συνοδευόμενη από νοητικές μεταβολές όπως σύγχυση, ψευδαισθήσεις και/ή μεταβολές της προσωπικότητας) θα πρέπει να υποβάλλονται σε άμεση διαγνωστική αξιολόγηση. Εάν διαγνωσθεί κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα, θα πρέπει να ανασταλεί η αγωγή με φινγκολιμόδη και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία. Θα πρέπει να συγκαλείται διεπιστημονικό συμβούλιο (π.χ. με ειδικό λοιμωξιολόγο) σε περίπτωση που απαιτείται επανέναρξη της φινγκολιμόδης).

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) έχει αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη οφειλόμενη στον ιό John Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος ή να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία. Η PML μπορεί να εμφανισθεί μόνο παρουσία JCV λοίμωξης. Εάν γίνει έλεγχος για JCV, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι η επίδραση της λεμφοπενίας στην ακρίβεια της εξέτασης αντι-JCV αντισωμάτων δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι ένας αρνητικός έλεγχος αντι-JCV αντισωμάτων δεν αποκλείει την πιθανότητα μεταγενέστερης JCV λοίμωξης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη μια αρχική MRI (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Κατά τη διάρκεια των τακτικών MRI (σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές οδηγίες), οι γιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για βλάβες που υποδηλώνουν PML. Η MRI μπορεί να θεωρηθεί μέρος της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για PML. Εάν υπάρχει υποψία PML, η MRI θα πρέπει να διενεργείται άμεσα για διαγνωστικούς λόγους και η θεραπεία με φινγκολιμόδη θα πρέπει να αναστέλλεται έως ότου αποκλεισθεί η PML.

Η απομάκρυνση της φινγκολιμόδης από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας μπορεί να διαρκέσει έως και δύο μήνες και επομένως πρέπει να συνεχίζεται η επαγρύπνηση για λοίμωξη καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Στους ασθενείς πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να αναφέρουν τα συμπτώματα λοίμωξης έως και 2 μήνες μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης.

#### Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Οίδημα της ωχράς κηλίδας με ή χωρίς διαταραχές της όρασης έχει αναφερθεί στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg και παρουσιάστηκε κυρίως στους πρώτους 3-4 μήνες θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, συνιστάται οφθαλμολογική εκτίμηση στους 3-4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν οι ασθενείς αναφέρουν οπτικές διαταραχές οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να γίνεται αξιολόγηση του βυθού, συμπεριλαμβανομένης της ωχράς κηλίδας.

Ασθενείς με ιστορικό ραγοειδίτιδας και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.8). Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και συνυπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη. Συνιστάται ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και σακχαρώδη διαβήτη ή ιστορικό ραγοειδίτιδας να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εκτίμηση πριν από την έναρξη της θεραπείας και να επανεκτιμώνται για όσο διάστημα βρίσκονται υπό θεραπεία.

Η συνέχιση του Gilenya σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας δεν έχει αξιολογηθεί. Συνιστάται διακοπή του Gilenya εάν ένας ασθενής αναπτύξει οίδημα ωχράς κηλίδας. Η απόφαση για το αν η θεραπεία με Gilenya πρέπει να ξαναρχίσει ή όχι μετά την υποχώρηση του οιδήματος της ωχράς κηλίδας πρέπει να λαμβάνει υπ' όψη τα ενδεχόμενα οφέλη και κινδύνους για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

#### Ηπατική λειτουργία

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, κυρίως τρανσαμινάση της αλανίνης (ALT) αλλά και γ-γλουταμυλική τρανσφεράση (GGT) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας υπό θεραπεία με Gilenya. Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT 3πλάσιες του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) ή μεγαλύτερες στο 8,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg συγκριτικά με το 1,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αυξήσεις 5πλάσιες του ULN παρατηρήθηκαν στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν

φινγκολιμόδη και στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε κλινικές δοκιμές, η φινγκολιμόδη διεκόπτετο εάν η αύξηση ήταν μεγαλύτερη από 5πλάσια του ULN. Κατά την επανέναρξη της θεραπείας σε κάποιους ασθενείς παρατηρήθηκε επανεμφάνιση των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών, γεγονός που υποδηλώνει αιτιολογική συσχέτιση με τη φινγκολιμόδη. Σε κλινικές μελέτες, αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν ανά πάσα στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας αν και η πλειοψηφία τους εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους 12 μήνες. Τα επίπεδα τρανσαμινασών ορού επανήλθαν στις φυσιολογικές τιμές εντός περίπου 2 μηνών μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης.

Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή προϋπάρχουσα ηπατοπάθεια (Child-Pugh κατηγορία C) και δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Εξαιτίας των ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων της φινγκολιμόδης, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναβάλλεται σε ασθενείς με ενεργό ιογενή ηπατίτιδα μέχρι την υποχώρησή της.

Πρόσφατες (π.χ. εντός των τελευταίων 6 μηνών) μετρήσεις επιπέδων τρανσαμινασών και χολερυθρίνης πρέπει να είναι διαθέσιμες πριν την έναρξη της θεραπείας με Gilenya. Ελλείψει κλινικών συμπτωμάτων, οι ηπατικές τρανσαμινάσες πρέπει να ελέγχονται κατά τους Μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 της θεραπείας και κατόπιν σε τακτά χρονικά διαστήματα. Εάν οι ηπατικές τρανσαμινάσες αυξηθούν άνω του 5πλάσιου του ULN, πρέπει να αρχίσει συχνότερος έλεγχος, ο οποίος θα συμπεριλαμβάνει μετρήσεις χολερυθρίνης ορού και αλκαλικής φωσφατάσης (ALP). Σε επαναληπτική επιβεβαίωση των ηπατικών τρανσαμινασών άνω του 5πλάσιου του ULN, η θεραπεία με Gilenya πρέπει να διακόπτεται και να ξαναρχίζει μόνο με την επαναφορά των ηπατικών τρανσαμινασών στα φυσιολογικά επίπεδα.

Σε ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα ενδεικτικά ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ή ίκτερο και/ή σκουρόχρωμα ούρα, πρέπει να ελέγχονται τα ηπατικά ένζυμα και πρέπει να διακόπτεται το Gilenya εάν επιβεβαιωθεί σημαντική ηπατική δυσλειτουργία (για παράδειγμα επίπεδα τρανσαμινασών υψηλότερα από 5πλάσια του ULN και/ή αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού). Η επανέναρξη της θεραπείας θα εξαρτηθεί από το αν διαπιστωθεί ή όχι κάποια άλλη αιτία ηπατικής διαταραχής και από το αν τα οφέλη για τον ασθενή από την επανέναρξη της θεραπείας υπερτερούν του κινδύνου επανεμφάνισης ηπατικής δυσλειτουργίας.

Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι οι ασθενείς με προ-υπάρχουσα ηπατική νόσο αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας όταν λαμβάνουν Gilenya, η χορήγηση του Gilenya πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής ηπατικής νόσου.

#### Επίδραση στους αιματολογικούς ελέγχους

Δεδομένου ότι η φινγκολιμόδη μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο αίμα με την ανακατανομή τους στα δευτερεύοντα όργανα του λεμφικού συστήματος, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αξιολόγηση της κατάστασης υποσυνόλων των λεμφοκυττάρων ενός ασθενούς που λαμβάνει Gilenya. Εργαστηριακοί έλεγχοι που περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό κυκλοφορούντων μονοπύρηνων κυττάρων απαιτούν μεγαλύτερους όγκους αίματος λόγω της μείωσης του αριθμού των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων.

#### Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση

Στις προεγκριτικές κλινικές δοκιμές αποκλείστηκε η συμμετοχή ασθενών με μη ελεγχόμενη με φαρμακευτική αγωγή υπέρταση και συνιστάται ειδική φροντίδα εάν χορηγείται Gilenya σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση.

Σε κλινικές δοκιμές στη σκλήρυνση κατά πλάκας, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg παρουσίασαν μέση αύξηση της συστολικής πίεσης κατά περίπου 3 mmHg, και της διαστολικής πίεσης κατά περίπου 1 mmHg, η οποία παρατηρήθηκε πρώτη φορά 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας, και επέμεινε με τη συνέχιση της θεραπείας. Στη διαιτητικά ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η υπέρταση αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν στο 6,5% των ασθενών σε



φινγκολιμόδη 0,5 mg και στο 3,3% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Ως εκ τούτου, η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gilenya.

#### Επιδράσεις στο αναπνευστικό

Ελάχιστονες δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των τιμών του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου (FEV<sub>1</sub>) και της ικανότητας διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με Gilenya ξεκινώντας τον Μήνα 1 και παραμένοντας σταθερές κατόπιν. Το Gilenya πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

#### Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας

Σπάνιες περιπτώσεις συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) έχουν αναφερθεί στη δόση των 0,5 mg σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν αιφνίδια έναρξη σοβαρής κεφαλαλγίας, ναυτία, έμετο, μεταβολή της νοητικής κατάστασης, διαταραχές της όρασης και σπασμούς. Τα συμπτώματα του PRES είναι συνήθως αναστρέψιμα αλλά μπορεί να εξελιχθούν σε ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία. Καθυστέρηση στη διάγνωση και θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες νευρολογικές συνέπειες. Σε πιθανολογούμενο PRES, το Gilenya θα πρέπει να διακόπτεται.

#### Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Gilenya κατά τη μετάβαση ασθενών από θεραπεία με τεριφλουνομίδη, φουμαρικό διμεθυλεστέρα ή αλεμτουζουμάμπη σε Gilenya). Κατά την μετάβαση των ασθενών από άλλη τροποποιητική της νόσου θεραπεία σε Gilenya, πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας προκειμένου να αποφεύγονται πρόσθετες ανοσολογικές επιδράσεις ενώ ταυτόχρονα πρέπει να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (CBC) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gilenya ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (π.χ. κυτταροπενία).

Το Gilenya μπορεί γενικά να ξεκινάει αμέσως μετά την διακοπή της ιντερφερόνης ή της οξικής γλατιραμέρης.

Για τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, η περίοδος έκπλυσης θα πρέπει να είναι ικανή για την επαναφορά του αιμοδιαγράμματος σε φυσιολογικά επίπεδα πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gilenya.

Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της ναταλιζουμάμπης, η αποβολή της συνήθως διαρκεί έως και 2-3 μήνες μετά την διακοπή της θεραπείας. Η τεριφλουνομίδη αποβάλλεται επίσης βραδέως από το πλάσμα. Χωρίς κάποια διαδικασία επιτάχυνσης της αποβολής, η κάθαρση της τεριφλουνομίδης από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από αρκετούς μήνες έως και 2 έτη. Συνιστάται μια διαδικασία επιτάχυνσης της αποβολής όπως αυτή ορίζεται στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος της τεριφλουνομίδης ή εναλλακτικά η περίοδος έκπλυσης δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή ως προς τις πιθανές ταυτόχρονες ανοσολογικές επιδράσεις κατά την μετάβαση των ασθενών από ναταλιζουμάμπη ή τεριφλουνομίδη σε Gilenya.

Η αλεμτουζουμάμπη ασκεί ισχυρές και παρατεταμένες ανοσοκατασταλτικές δράσεις. Επειδή η πραγματική διάρκεια των δράσεων αυτών είναι άγνωστη, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με Gilenya μετά την αλεμτουζουμάμπη εκτός εάν τα οφέλη μιας τέτοιας θεραπείας υπερέρχουν σαφώς των κινδύνων για τον κάθε ασθενή.

Η απόφαση να χορηγηθεί παρατεταμένη ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική εκτίμηση.

### Συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP450

Ο συνδυασμός της φινγκολιμόδης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP450 θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Η ταυτόχρονη χορήγηση με υπερικό δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

### Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα

Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) έχει αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με Gilenya (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται επαγρύπνηση για δερματικές βλάβες και συνιστάται ιατρική αξιολόγηση του δέρματος κατά την έναρξη της θεραπείας, τουλάχιστον μετά από ένα έτος και ακολούθως τουλάχιστον ετησίως λαμβάνοντας υπόψη την κλινική εκτίμηση. Ο ασθενής θα πρέπει να παραπέμπεται σε δερματολόγο σε περίπτωση που εντοπίζονται ύποπτες βλάβες.

### Διακοπή της θεραπείας

Εάν ληφθεί απόφαση διακοπής της θεραπείας με Gilenya, χρειάζεται διάστημα έκπλυσης 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία, με βάση τον χρόνο ημίσειας ζωής, για την κάθαρση της φινγκολιμόδης από την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 5.2). Ο αριθμός των λεμφοκυττάρων, κατά κανόνα, επανέρχεται σταδιακά στο φυσιολογικό εύρος μέσα σε 1-2 μήνες από τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1). Η έναρξη άλλων θεραπειών κατά τη διάρκεια αυτού του μεσοδιαστήματος θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη φινγκολιμόδη. Η χρήση ανοσοκατασταλτικών σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή του Gilenya μπορεί να οδηγήσει σε συνεργιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και ως εκ τούτου συνιστάται προσοχή.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες

Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες δεν πρέπει να συγχορηγούνται λόγω του κινδύνου συνεργιστικών επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Χρειάζεται επίσης προσοχή κατά την μετάβαση ασθενών από θεραπείες μακράς δράσεως με επιδράσεις στο ανοσοποιητικό, όπως η ναταλιζουμάμπη, η τεριφλουνομίδη ή η μιτοξανδρόνη, σε Gilenya (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας η ταυτόχρονη θεραπεία των υποτροπών με βραχεία χορήγηση κορτικοστεροειδών δε συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων.

### Εμβολιασμός

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα έως και δύο μηνών μετά τη θεραπεία με Gilenya, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχει κίνδυνο λοιμώξεων και πρέπει συνεπώς να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

### Δραστικές ουσίες που προκαλούν βραδυκαρδία

Η φινγκολιμόδη έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με ατενολόλη και διλτιαζέμη. Όταν η φινγκολιμόδη συγχορηγήθηκε με ατενολόλη σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, υπήρξε πρόσθετη μείωση του καρδιακού ρυθμού κατά 15% στην έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη, μια επίδραση που δεν παρατηρείται με την διλτιαζέμη. Η θεραπεία με Gilenya δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς, ή άλλες δραστικές ουσίες οι οποίες δυνατόν να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό, όπως αντιαρρυθμικά τάξεως Ia και III, αναστολείς διαύλων ασβεστίου (όπως ιβαμπραδίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη), διγοξίνη, αντιχολινεστερασικούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη, λόγω των πιθανών συνεργικών επιδράσεων στον καρδιακό ρυθμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας αυτών των ασθενών με Gilenya, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου για αλλαγή της αγωγής σε φαρμακευτικά προϊόντα που δεν μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό ή για την κατάλληλη παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας, και συνιστάται τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση σε περίπτωση που δεν μπορεί να διακοπεί η αγωγή που μειώνει τον καρδιακό ρυθμό.

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων δραστικών ουσιών στη φινγκολιμόδη

Η φινγκολιμόδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP4F2. Άλλα ένζυμα όπως το CYP3A4 μπορεί επίσης να συμβάλλουν στο μεταβολισμό της, ιδιαίτερα σε περίπτωση ισχυρής επαγωγής του CYP3A4. Ισχυροί αναστολείς των πρωτεϊνών μεταφοράς δεν αναμένεται να επηρεάσουν τη διάθεση της φινγκολιμόδης. Η συγχορήγηση φινγκολιμόδης με κετοκοναζόλη οδήγησε σε αύξηση κατά 1,7 φορές της έκθεσης στη φινγκολιμόδη και στη φωσφορική φινγκολιμόδη (AUC) με αναστολή του CYP4F2. Συνιστάται προσοχή με τις δραστικές ουσίες που δυνατόν να αναστέλλουν το CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αζόλες αντιμυκητιασικά, κάποιες μακρολίδες όπως η κλαριθρομυκίνη ή η τελιθρομυκίνη).

Η συγχορήγηση καρβαμαζεπίνης 600 mg δύο φορές ημερησίως σε σταθεροποιημένη κατάσταση και μιας εφάπαξ δόσεως φινγκολιμόδης 2 mg μείωσε την AUC της φινγκολιμόδης και του μεταβολίτη της κατά 40% περίπου. Άλλοι ισχυροί επαγωγείς του ενζύμου CYP3A4, π.χ. η ριφαμπικίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινοτοΐνη, η εφαιβιρένζη και το υπερικό, μπορεί να μειώσουν την AUC της φινγκολιμόδης και του μεταβολίτη της τουλάχιστον στον ίδιο βαθμό. Επειδή αυτό θα μπορούσε δυνητικά να επηρεάσει αρνητικά την αποτελεσματικότητα, η συγχορήγηση τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Ωστόσο, η ταυτόχρονη χορήγηση με υπερικό δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της φινγκολιμόδης σε άλλες δραστικές ουσίες

Η φινγκολιμόδη είναι απίθανο να αλληλεπιδρά με δραστικές ουσίες οι οποίες μεταβολίζονται κυρίως από τα ένζυμα του CYP450 ή από υποστρώματα των κύριων πρωτεϊνών μεταφοράς.

Η συγχορήγηση φινγκολιμόδης με κυκλοσπορίνη δεν επέφερε οποιαδήποτε μεταβολή στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη ή στην έκθεση στη φινγκολιμόδη. Επομένως, η φινγκολιμόδη δεν αναμένεται να μεταβάλει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A4.

Η συγχορήγηση φινγκολιμόδης με από του στόματος αντισυλληπτικά (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη) δεν επέφερε καμία μεταβολή στην έκθεση στα από του στόματος αντισυλληπτικά. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση της φινγκολιμόδης στην έκθεση σε αυτά.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε γυναίκες

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Gilenya, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον πιθανό σοβαρό κίνδυνο για το έμβρυο και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη θεραπεία με Gilenya. Δεδομένου ότι χρειάζονται περίπου δύο μήνες για να αποβληθεί η φινγκολιμόδη από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4), ο πιθανός κίνδυνος για το έμβρυο μπορεί να παραμείνει και η αντισύλληψη πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

#### Εγκυμοσύνη

Πριν την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης. Ενώσω βρίσκονται υπό θεραπεία, οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες και συνιστάται η χρήση αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης. Εάν μία γυναίκα μείνει έγκυος ενώ υποβάλλεται σε αγωγή με Gilenya, συνιστάται διακοπή του Gilenya.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα συμπεριλαμβανομένης της απώλειας του εμβρύου και ανωμαλιών οργάνων, κυρίως μονήρη αρτηριακό κορμό και έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος (βλ. παράγραφο 5.3). Επιπλέον, ο υποδοχέας που επηρεάζεται από τη φινγκολιμόδη (υποδοχέας της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης) είναι γνωστό ότι συμμετέχει στον αγγειακό σχηματισμό κατά την εμβρυογένεση. Είναι πολύ περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φινγκολιμόδης σε έγκυες γυναίκες.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της φινγκολιμόδης στον τοκετό.

### Θηλασμός

Η φινγκολιμόδη αποβάλλεται κατά το θηλασμό στο γάλα των υπό θεραπεία ζώων σε συγκεντρώσεις 2-3 φορές υψηλότερες από εκείνες που μετρήθηκαν στο μητρικό πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών της φινγκολιμόδης στα θηλάζοντα βρέφη, οι γυναίκες που λαμβάνουν Gilenya, δεν πρέπει να θηλάζουν.

### Γονιμότητα

Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν δείχνουν ότι η φινγκολιμόδη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μειωμένης γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Gilenya δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Εντούτοις, κατά την έναρξη της θεραπείας με Gilenya ενδέχεται να εμφανισθεί περιστασιακά ζάλη ή υπνηλία. Κατά την έναρξη της θεραπείας με Gilenya συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών για διάστημα 6 ωρών (βλ. παράγραφο 4.4, Βραδυαρρυθμία).

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ο πληθυσμός ασφάλειας του Gilenya προέρχεται από δύο κλινικές μελέτες Φάσης III ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και μία κλινική μελέτη Φάσης III ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας. Περιλαμβάνει συνολικά 2.431 ασθενείς σε Gilenya (0,5 ή 1,25 mg). Η μελέτη D2301 (FREEDOMS) ήταν μια 2-ετής ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε 854 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη (εικονικό φάρμακο: 418). Η μελέτη D2309 (FREEDOMS II) ήταν μια 2-ετής ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε 728 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη (εικονικό φάρμακο: 355). Στα συγκεντρωτικά δεδομένα από αυτές τις δύο μελέτες, οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες με Gilenya 0,5 mg ήταν λοιμώξεις, οίδημα της ωχράς κηλίδας και παροδικός κολλοκοιλιακός αποκλεισμός κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα  $\geq 10\%$ ) με Gilenya 0,5 mg ήταν γρίπη, παραρρινοκολπίτιδα, κεφαλαλγία, διάρροια, οσφυαλγία, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και βήχας. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με το Gilenya 0,5 mg που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας, ήταν αυξήσεις της ALT (2,2%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στη Μελέτη D2302 (TRANSFORMS), μια 1-ετή μελέτη σε 849 ασθενείς που έλαβαν φινγκολιμόδη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η ιντερφερόνη β-1a ως συγκριτικό φάρμακο, ήταν γενικώς παρόμοιες με των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές στη διάρκεια των μελετών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με Gilenya 0,5 mg στις Μελέτες D2301 (FREEDOMS) και D2309 (FREEDOMS II) παρουσιάζονται παρακάτω. Οι συχνότητες ορίστηκαν με χρήση της παρακάτω συνθήκης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

#### Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

##### **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις**

Πολύ συχνές:	Γρίπη
	Παραρρινοκολπίτιδα
Συχνές:	Ερπητικές λοιμώξεις
	Βρογχίτιδα
	Τριχοφυτία ποικιλόχρους
Όχι συχνές:	Πνευμονία
Μη γνωστές**:	Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)
	Κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις

##### **Νεοπλάσματα καλοήγη,κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)**

Συχνές:	Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα
Σπάνιες***:	Λέμφωμα
Μη γνωστές***:	Σάρκωμα Kaposi

##### **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**

Συχνές:	Λεμφοπενία
	Λευκοπενία
Όχι συχνές:	Θρομβοπενία
Μη γνωστές***:	Περιφερικό οίδημα

##### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

Μη γνωστές***:	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, μεταξύ των οποίων εξάνθημα, κνίδωση και αγγειοοίδημα, με την έναρξη της θεραπείας
----------------	--

##### **Ψυχιατρικές διαταραχές**

Συχνές:	Κατάθλιψη
Όχι συχνές:	Καταθλιπτική διάθεση

##### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία
Συχνές:	Ζάλη
	Ημικρανία
Σπάνιες*:	Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

##### **Οφθαλμικές διαταραχές**

Συχνές:	Θαμπή όραση
Όχι συχνές:	Οίδημα της ωχράς κηλίδας

##### **Καρδιακές διαταραχές**

Συχνές:	Βραδυκαρδία
	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Πολύ σπάνιες***:	Αναστροφή του επάρματος T

##### **Αγγειακές διαταραχές**

Συχνές:	Υπέρταση
---------	----------

##### **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου**

Πολύ συχνές:	Βήχας
Συχνές:	Δύσπνοια

##### **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος**

Πολύ συχνές:	Διάρροια
Όχι συχνές***:	Ναυτία

### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Συχνές: Έκζεμα  
Αλωπεκία  
Κνησμός

### **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού**

Πολύ συχνές: Οσφυαλγία

### **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**

Συχνές: Εξασθένηση

### **Παρακλινικές εξετάσεις**

Πολύ συχνές: Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (αυξημένες ALT, γ-γλουταμυλική τρανσφεράση, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση)

Συχνές: Αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος

Όχι συχνές: Μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων

- \* Δεν αναφέρθηκε στις Μελέτες FREEDOMS, FREEDOMS II και TRANSFORMS. Η κατηγορία συχνότητας βασίστηκε σε εικαζόμενη έκθεση στην φινγκολιμόδη 10.000 ασθενών σε όλες της κλινικές μελέτες.
- \*\* PML και κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας) έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4).
- \*\*\* Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από αυθόρμητες αναφορές και βιβλιογραφία

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Λοιμώξεις*

Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, η συνολική συχνότητα λοιμώξεων (65,1%) στη δόση των 0,5 mg ήταν παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, κυρίως βρογχίτιδα, και σε μικρότερο βαθμό ερπητική λοίμωξη και πνευμονία, ήταν συχνότερες σε ασθενείς που λάμβαναν Gilenya.

Ορισμένες περιπτώσεις γενικευμένης ερπητικής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί ακόμη και στη δόση των 0,5 mg.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λοιμώξεων από ευκαιριακά παθογόνα, όπως ιογενείς (π.χ. από ιό ανεμευλογιάς ζωστήρα [VZV]), ιό John Cunningham [JCV] που προκαλεί Προϊόσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια, ιό του απλού έρπητα [HSV]), μυκητιασικές (π.χ. κρυπτοκοκκικές συμπεριλαμβανομένης της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας) ή βακτηριακές (π.χ. άτυπο μυκοβακτηρίδιο) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Οίδημα της ωχράς κηλίδας*

Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας παρουσιάστηκε οίδημα της ωχράς κηλίδας στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των 0,5 mg και στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν την υψηλότερη δόση των 1,25 mg. Η πλειονότητα των περιπτώσεων παρουσιάστηκε μέσα στους πρώτους 3-4 μήνες της θεραπείας. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν θαμπή όραση ή μειωμένη οπτική οξύτητα, αλλά άλλοι ήταν ασυμπτωματικοί και διαγνώστηκαν σε συνήθη οφθαλμολογική εξέταση. Το οίδημα της ωχράς κηλίδας γενικώς βελτιώθηκε ή υποχώρησε αυτόματα μετά τη διακοπή του Gilenya. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης μετά από επανέκθεση δεν έχει αξιολογηθεί.

Η συχνότητα του οιδήματος της ωχράς κηλίδας αυξάνεται σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και ιστορικό ραγοειδίτιδας (17% με ιστορικό ραγοειδίτιδας έναντι 0,6% χωρίς ιστορικό ραγοειδίτιδας). Το Gilenya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και σακχαρώδη διαβήτη, μία νόσο που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες μεταμόσχευσης νεφρού, στις οποίες συμπεριελήφθησαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η θεραπεία με φινγκολιμόδη 2,5 mg και 5 mg οδήγησε σε 2πλάσια αύξηση της συχνότητας του οιδήματος της ωχράς κηλίδας.

### *Βραδυαρρυθμία*

Η έναρξη της θεραπείας με Gilenya οδηγεί σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να συσχετίζεται με καθυστερήσεις της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας η μέγιστη μείωση του καρδιακού ρυθμού διαπιστώθηκε εντός 6 ωρών μετά την έναρξη της θεραπείας, με μειώσεις του μέσου καρδιακού ρυθμού κατά 12-13 παλμούς το λεπτό για το Gilenya 0,5 mg. Καρδιακός ρυθμός κάτω των 40 παλμών το λεπτό παρατηρήθηκε σπάνια σε ασθενείς με Gilenya 0,5 mg. Ο μέσος καρδιακός ρυθμός επανήλθε στα αρχικά επίπεδα μέσα σε 1 μήνα συνεχιζόμενης θεραπείας. Η βραδυκαρδία ήταν γενικώς ασυμπτωματική αλλά ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν ήπια έως μέτρια συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της υπότασης, ζάλης, κόπωσης ή/και αισθήματος παλμών, τα οποία απέδραμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, διαπιστώθηκε πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός (παράταση του μεσοδιαστήματος PR όπως απεικονίζεται στο ΗΚΓ) μετά την έναρξη της θεραπείας στο 4,7% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg, στο 2,8% των ασθενών σε ενδομυϊκή ιντερφερόνη β-1α και στο 1,6% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Δεύτερου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός διαπιστώθηκε σε ποσοστό μικρότερο του 0,2% των ασθενών σε Gilenya 0,5 mg. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν γίνει μεμονωμένες αναφορές παροδικού, πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδρομή κατά τη διάρκεια της εξάωρης περιόδου παρακολούθησης μετά την πρώτη δόση του Gilenya. Οι ασθενείς ανέρρωσαν αυτόματα. Οι διαταραχές της αγωγιμότητας που παρατηρήθηκαν τόσο στο πλαίσιο κλινικών μελετών όσο και μετά την κυκλοφορία ήταν κατά κανόνα παροδικές, ασυμπτωματικές και απέδραμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες από την έναρξη της θεραπείας. Παρότι οι περισσότεροι ασθενείς δεν χρειάστηκαν ιατρική παρέμβαση, ένας ασθενής σε Gilenya 0,5 mg έλαβε ισοπρεναλίνη για ασυμπτωματικό δεύτερου βαθμού Mobitz I κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, μεμονωμένα συμβάντα όψιμης έναρξης, συμπεριλαμβανομένης παροδικής ασυστολίας και ανεξήγητου θανάτου, παρατηρήθηκαν εντός 24 ωρών από την πρώτη δόση. Οι περιπτώσεις αυτές περιπλέκονταν από συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα και/ή προϋπάρχουσα νόσο. Η συσχέτιση τέτοιων συμβάντων με το Gilenya δεν είναι βέβαιη.

### *Αρτηριακή πίεση*

Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας το Gilenya 0,5 mg συσχετίστηκε με μια μέση αύξηση περίπου 3 mmHg της συστολικής πίεσης και περίπου 1 mmHg της διαστολικής πίεσης η οποία εκδηλώθηκε περίπου 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτή η αύξηση επέμεινε με τη συνέχιση της θεραπείας. Υπέρταση αναφέρθηκε στο 6,5% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg και στο 3,3% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Σε συνθήκες μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπέρτασης μέσα στον πρώτο μήνα από την έναρξη της θεραπείας και την πρώτη ημέρα της θεραπείας οι οποίες πιθανόν να απαιτούσαν θεραπεία με αντιυπερτασικούς παράγοντες ή διακοπή του Gilenya (βλ. επίσης παράγραφο 4.4, Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση).

### *Ηπατική λειτουργία*

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας υπό Gilenya. Σε κλινικές μελέτες το 8,0% και το 1,8% των ασθενών που έλαβαν Gilenya 0,5 mg παρουσίασαν ασυμπτωματική αύξηση των επιπέδων της ALT στον ορό  $\geq 3x$  ULN (ανώτατο φυσιολογικό όριο) και  $\geq 5x$  ULN, αντίστοιχα. Υποτροπή των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών παρουσιάστηκε κατά την επανέναρξη της αγωγής σε ορισμένους ασθενείς, γεγονός που υποστηρίζει τη συσχέτιση με το φαρμακευτικό προϊόν. Σε κλινικές μελέτες, αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν ανά πάσα στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας αν και η πλειοψηφία τους εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους 12 μήνες. Τα επίπεδα της ALT επανήλθαν στο φυσιολογικό μέσα σε περίπου 2 μήνες από τη διακοπή του Gilenya. Σε μικρό αριθμό ασθενών (N=10 με 1,25 mg, N=2 με 0,5 mg) που παρουσίασαν αυξήσεις της ALT  $\geq 5x$  ULN και που συνέχισαν τη θεραπεία με Gilenya, τα επίπεδα της ALT επανήλθαν στο φυσιολογικό μέσα σε περίπου 5 μήνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4, Ηπατική λειτουργία).

#### *Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

Σε κλινικές μελέτες, σπάνια συμβλήματα από το νευρικό σύστημα παρουσιάστηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη στις υψηλότερες δόσεις (1,25 mg ή 5,0 mg), τα οποία περιελάμβαναν ισχαιμικά και αιμορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και άτυπες νευρολογικές διαταραχές, όπως εκδηλώσεις προσομοιάζουσες σε οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM).

#### *Αγγειακές διαταραχές*

Σπάνιες περιπτώσεις περιφερικής αρτηριακής αποφρακτικής νόσου εμφανίστηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη στις υψηλότερες δόσεις (1,25 mg).

#### *Αναπνευστικό σύστημα*

Ήσσονες δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των τιμών του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου (FEV<sub>1</sub>) και της ικανότητας διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με Gilenya ξεκινώντας τον Μήνα 1 και παραμένοντας σταθερές κατόπιν. Τον Μήνα 24, η μείωση του ποσοστού του προβλεπόμενου FEV<sub>1</sub> από την αρχική τιμή ήταν 2,7% για τη φινγκολιμόδη 0,5 mg και 1,2% για το εικονικό φάρμακο, μια διαφορά που εξαλείφθηκε μετά τη διακοπή της θεραπείας. Για την DLCO οι μειώσεις τον Μήνα 24 ήταν 3,3% για τη φινγκολιμόδη 0,5 mg και 2,7% για το εικονικό φάρμακο.

#### *Λεμφώματα*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λεμφωμάτων διαφόρων τύπων, τόσο στις κλινικές μελέτες όσο και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, συμπεριλαμβανομένης και μίας περίπτωσης Epstein-Barr (EBV) θετικού λεμφώματος από Β-κύτταρα με μοιραία έκβαση. Η επίπτωση των περιστατικών λεμφώματος (από Β-κύτταρα και από Τ-κύτταρα) ήταν υψηλότερη στις κλινικές μελέτες από αυτήν που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό.

#### *Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο*

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου (HPS) με μοιραία έκβαση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη παρουσία λοίμωξης. Το HPS αποτελεί μια σπάνια πάθηση η οποία έχει περιγραφεί επί εδάφους λοιμώξεων, ανοσοκαταστολής και ποικίλων αυτοανώσων νοσημάτων.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Εφάπαξ δόσεις έως και 80πλάσιες της συνιστώμενης δόσης (0,5 mg) ήταν καλά ανεκτές σε υγιείς εθελοντές. Στα 40 mg, 5 από τα 6 άτομα ανέφεραν ήπιο αίσθημα σύσφιξης του θώρακα ή δυσφορία που ήταν κλινικά συμβατό με μικρή αντιδραστικότητα των αεραγωγών.

Η φινγκολιμόδη μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία κατά την έναρξη της θεραπείας. Η μείωση του καρδιακού ρυθμού συνήθως αρχίζει μέσα σε μια ώρα από την πρώτη δόση, και είναι πιο έντονη τις πρώτες 6 ώρες. Η αρνητική χρονοτρόπος δράση του Gilenya εμμένει πέραν των 6 ωρών και υποχωρεί σταδιακά τις επόμενες ημέρες της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 για λεπτομέρειες). Έχουν υπάρξει αναφορές βραδείας κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, με μεμονωμένες αναφορές παροδικού πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδρομή (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).



Εάν η υπερδοσολογία αφορά την πρώτη έκθεση στο Gilenya, είναι σημαντικό να παρακολουθηθούν οι ασθενείς με συνεχές (πραγματικού χρόνου) ΗΚΓ και μετρήσεις του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης ανά ώρα, τουλάχιστον κατά τις πρώτες 6 ώρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιπλέον, εάν μετά από 6 ώρες ο καρδιακός ρυθμός είναι <45 bpm ή το ΗΚΓ στις 6 ώρες μετά την πρώτη δόση εμφανίζει κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού ή εμφανίζει διάστημα QTc  $\geq$ 500 msec, η παρακολούθηση πρέπει να παρατείνεται τουλάχιστον κατά τη διάρκεια της νύκτας και μέχρις ότου υποχωρήσουν τα ευρήματα. Η εμφάνιση κολποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου βαθμού οποιαδήποτε στιγμή πρέπει επίσης να οδηγήσει σε παρατεταμένη παρακολούθηση συμπεριλαμβανομένης και της ολονύκτιας παρακολούθησης.

Ούτε η αιμοδιύλιση ούτε η πλασμαφαίρεση οδηγούν σε απομάκρυνση της φινγκολιμόδης από τον οργανισμό.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA27

#### Μηχανισμός δράσης

Η φινγκολιμόδη είναι τροποποιητής των υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης. Η φινγκολιμόδη μεταβολίζεται από την κινάση της σφιγγοσίνης στο δραστικό μεταβολίτη φωσφορική φινγκολιμόδη. Η φωσφορική φινγκολιμόδη προσδένεται σε μικρές νανογραμμομοριακές συγκεντρώσεις στον υποδοχέα 1 της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1P) που βρίσκεται στα λεμφοκύτταρα και διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό για να συνδεθεί στον S1P υποδοχέα 1 που βρίσκεται στα νευρικά κύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Δρώντας ως λειτουργικός ανταγωνιστής των υποδοχέων S1P στα λεμφοκύτταρα, η φωσφορική φινγκολιμόδη αναστέλλει την ικανότητα των λεμφοκυττάρων να εξέρχονται από τους λεμφαδένες, προκαλώντας ανακατανομή μάλλον, παρά μείωση, των λεμφοκυττάρων. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι αυτή η ανακατανομή μειώνει τη διήθηση των παθογόνων λεμφοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των προ-φλεγμονωδών Th17 κυττάρων, στο ΚΝΣ, όπου θα συμμετείχαν στη φλεγμονή και στη βλάβη του νευρικού ιστού. Μελέτες σε ζώα και *in vitro* πειράματα δείχνουν ότι η φινγκολιμόδη μπορεί ακόμη να δρα μέσω αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς S1P στα νευρικά κύτταρα.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μέσα σε 4-6 ώρες από την πρώτη δόση της φινγκολιμόδης 0,5 mg, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώνεται σε περίπου 75% της αρχικής τους τιμής στο περιφερικό αίμα. Με συνεχή καθημερινή χορήγηση, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων συνεχίζει να μειώνεται για διάστημα δύο εβδομάδων, προσεγγίζοντας έναν ελάχιστο αριθμό περίπου 500 κυττάρων/μικρόλιτρο ή περίπου το 30% της αρχικής τους τιμής. Το δεκαοκτώ τοις εκατό των ασθενών εμφάνισε ελάχιστο αριθμό κάτω από 200 κύτταρα/μικρόλιτρο τουλάχιστον μία φορά. Οι χαμηλοί αριθμοί λεμφοκυττάρων διατηρούνται με συνεχιζόμενη καθημερινή αγωγή. Η πλειονότητα των T και B λεμφοκυττάρων κυκλοφορούν φυσιολογικά μέσω των οργάνων του λεμφικού συστήματος και είναι τα κύτταρα που κυρίως επηρεάζονται από τη φινγκολιμόδη. Περίπου το 15-20% των T λεμφοκυττάρων ανήκουν στον φαινότυπο των Δραστικών Κυττάρων Μνήμης, και είναι κύτταρα σημαντικά για την περιφερική ανοσοεπιτήρηση. Δεδομένου ότι αυτό το υποσύνολο λεμφοκυττάρων, κατά κανόνα, δεν κυκλοφορεί στα όργανα του λεμφικού συστήματος, δεν επηρεάζεται από τη φινγκολιμόδη. Η αύξηση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων γίνεται εμφανής μέσα σε ημέρες από τη διακοπή της θεραπείας με φινγκολιμόδη και, κατά κανόνα, επιτυγχάνονται φυσιολογικοί αριθμοί μέσα σε έναν έως δύο μήνες. Η χρόνια χορήγηση φινγκολιμόδης οδηγεί σε ήπια μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων σε περίπου 80% της αρχικής τους τιμής. Τα μονοκύτταρα δεν επηρεάζονται από τη φινγκολιμόδη.

Η φινγκολιμόδη προκαλεί παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η μέγιστη μείωση του καρδιακού ρυθμού παρατηρείται εντός 6 ωρών μετά τη δόση, με το 70% της αρνητικής χρονοτρόπου δράσης να εμφανίζεται την πρώτη ημέρα. Με συνεχή χορήγηση, ο καρδιακός ρυθμός επανέρχεται στην αρχική τιμή μέσα σε ένα μήνα. Η μείωση του καρδιακού ρυθμού που επάγει η φινγκολιμόδη μπορεί να αναστραφεί με παρεντερικές δόσεις ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης. Η εισπνεόμενη σαλμετερόλη έχει επίσης αποδειχθεί ότι ασκεί μέτρια θετική χρονοτρόπο δράση. Με την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη υπάρχει αύξηση των πρόωρων κολπικών συστολών, αλλά δεν υπάρχει αυξημένο ποσοστό κολπικής μαρμαρυγής/κολπικού πτερυγισμού ή κοιλιακών αρρυθμιών ή έκτακτων κοιλιακών συστολών. Η θεραπεία με φινγκολιμόδη δε συσχετίζεται με μείωση της καρδιακής παροχής. Η ανταπόκριση της καρδιάς στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της ημερήσιας διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού και της ανταπόκρισης σε άσκηση, δεν επηρεάζονται από τη θεραπεία με φινγκολιμόδη.

Η θεραπεία με φινγκολιμόδη με εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις 0,5 και 1,25 mg για δύο εβδομάδες δεν συσχετίζεται με ανιχνεύσιμη αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών όπως αυτή υπολογίζεται με τον FEV<sub>1</sub> και την συχνότητα μέγιστης εκπνεόμενης ροής (FEF) 25-75. Ωστόσο, εφάπαξ δόσεις φινγκολιμόδης  $\geq 5$  mg (10πλάσια της συνιστώμενης δόσης) συσχετίζονται με δοσοεξαρτώμενη αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών. Θεραπεία με φινγκολιμόδη με πολλαπλές δόσεις 0,5, 1,25 ή 5 mg δε συσχετίζεται με διαταραχή της οξυγόνωσης ή του αποκορεσμού οξυγόνου με άσκηση ή με αύξηση της αντιδραστικότητας των αεραγωγών σε μεθαχολίνη. Άτομα υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη παρουσιάζουν φυσιολογική βρογχοδιασταλτική ανταπόκριση σε εισπνεόμενους β-αγωνιστές.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Gilenya έχει καταδειχθεί σε δύο μελέτες που αξιολόγησαν άπαξ ημερησίως δόσεις της φινγκολιμόδης 0,5 mg και 1,25 mg σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (RRMS). Και στις δύο μελέτες περιελήφθησαν ασθενείς που είχαν παρουσιάσει  $\geq 2$  υποτροπές τα 2 προηγούμενα έτη ή  $\geq 1$  υποτροπή το προηγούμενο έτος. Η Βαθμολογία στην Κλίμακα Εκτεταμένης Αναπηρίας (EDSS) κυμαινόταν από 0 έως 5,5. Μια τρίτη μελέτη που αφορούσε τον ίδιο πληθυσμό ασθενών ολοκληρώθηκε μετά την έγκριση του Gilenya.

Η Μελέτη D2301 (FREEDOMS) ήταν μια 2-ετής τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης III σε 1.272 ασθενείς (n=425 σε 0,5 mg, 429 σε 1,25 mg, 418 σε εικονικό φάρμακο). Οι διάμεσες τιμές για τα χαρακτηριστικά στην έναρξη ήταν: ηλικία 37 έτη, διάρκεια νόσου 6,7 έτη, και βαθμολογία EDSS 2,0. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στη δόση των 0,5 mg και 1,25 mg σε οποιοδήποτε καταληκτικό σημείο.

**Πίνακας 1: Μελέτη D2301 (FREEDOMS): Κύρια αποτελέσματα**

	<b>Φινγκολιμόδη 0,5 mg</b>	<b>Εικονικό φάρμακο</b>
<b>Κλινικά καταληκτικά σημεία</b>		
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)	0,18**	0,40
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 24 μήνες	70%**	46%
Ποσοστό με Επιβεβαιωμένη στο 3-μηνο Εξέλιξη της Αναπηρίας† Αναλογία κινδύνου (95% CI)	17% 0,70 (0,52, 0,96)*	24%
<b>Καταληκτικά σημεία MRI</b>		
Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυσμένων εστιών T2 εντός 24 μηνών	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός ενισχυμένων με Gd εστιών τον Μήνα 24	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Διάμεση (μέση) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 24 μήνες	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Εξέλιξη της αναπηρίας οριζόμενη ως αύξηση της EDSS κατά 1 μονάδα η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα ** p<0,001, *p<0,05 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας. Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποίησαν αξιολογήσιμο σύνολο δεδομένων.		

Οι ασθενείς που συμπλήρωσαν τη βασική μελέτη FREEDOMS, διάρκειας 24 μηνών, είχαν τη δυνατότητα να ενταχθούν σε μια μελέτη επέκτασης (D2301E1), τυφλοποιημένης δόσης και να λάβουν φινγκολιμόδη. Συνολικά εισήλθαν 920 ασθενείς (n=331 συνέχισαν με 0,5 mg, 289 συνέχισαν με 1,25 mg, 155 μετέβησαν από εικονικό φάρμακο σε 0,5 mg και 145 μετέβησαν από εικονικό φάρμακο σε 1,25 mg). Μετά από 12 μήνες (μήνας 36), 856 ασθενείς (93%) συμμετείχαν ακόμη στη μελέτη. Μεταξύ των μηνών 24 και 36, η ετήσια συχνότητα υποτροπών (ARR) για τους ασθενείς σε 0,5 mg στη βασική μελέτη που παρέμειναν στα 0,5 mg ήταν 0,17 (0,21 στη βασική μελέτη). Η ARR για τους ασθενείς που μετέβησαν από το εικονικό φάρμακο σε φινγκολιμόδη 0,5 mg ήταν 0,22 (0,42 στη βασική μελέτη).

Συγκρίσιμα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μια επαναληπτική μελέτη της φινγκολιμόδης, διάρκειας 2 ετών, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, φάσεως III σε 1.083 ασθενείς (n=358 σε 0,5 mg, 370 σε 1,25 mg, 355 σε εικονικό φάρμακο) με RRMS (D2309, FREEDOMS 2). Οι διάμεσες τιμές των χαρακτηριστικών των ασθενών στην έναρξη της μελέτης ήταν: ηλικία 41 έτη, διάρκεια νόσου 8,9 έτη, βαθμολογία EDSS 2,5.

**Πίνακας 2: Μελέτη D2309 (FREEDOMS 2): Κύρια αποτελέσματα**

	<b>Φινγκολιμόδη 0,5 mg</b>	<b>Εικονικό φάρμακο</b>
<b>Κλινικά καταληκτικά σημεία</b>		
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)	0,21**	0,40
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 24 μήνες	71,5%**	52,7%
Ποσοστό με Επιβεβαιωμένη στο 3-μηνο Εξέλιξη της Αναπηρίας † Αναλογία κινδύνου (95% CI)	25% 0,83 (0,61, 1,12)	29%
<b>Καταληκτικά σημεία MRI</b>		
Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυσμένων εστιών T2 εντός 24 μηνών	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός εστιών ενισχυμένων με Gd τον Μήνα 24	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Διάμεση (μέση) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 24 μήνες	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Εξέλιξη της αναπηρίας οριζόμενη ως αύξηση της EDSS κατά 1 μονάδα η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα. ** p<0,001 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας. Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποίησαν αξιολογήσιμο σύνολο δεδομένων.		

Η μελέτη D2302 (TRANSFORMS) ήταν μια 1-ετής τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο (ιντερφερόνη β-1a) μελέτη Φάσης III σε 1.280 ασθενείς (n=429 σε 0,5 mg, 420 σε 1,25 mg, 431 σε ιντερφερόνη βήτα-1a, 30 μg με ενδομυϊκή ένεση μία φορά την εβδομάδα). Οι διάμεσες τιμές των χαρακτηριστικών στην έναρξη της μελέτης ήταν: ηλικία 36 έτη, διάρκεια νόσου 5,9 έτη, και βαθμολογία EDSS 2,0. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δόσεις των 0,5 mg και 1,25 mg στα καταληκτικά σημεία της μελέτης.

**Πίνακας 3: Μελέτη D2302 (TRANSFORMS): Κύρια αποτελέσματα**

	<b>Φινγκολιμόδη 0,5 mg</b>	<b>Ιντερφερόνη βήτα-1a, 30 μg</b>
<b>Κλινικά καταληκτικά σημεία</b>		
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)	0,16**	0,33
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 12 μήνες	83%**	71%
Ποσοστό με Επιβεβαιωμένη στο 3-μηνο Εξέλιξη της Αναπηρίας† Αναλογία κινδύνου (95% CI)	6% 0,71 (0,42, 1,21)	8%
<b>Καταληκτικά σημεία MRI</b>		
Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυσμένων T2 εστιών εντός 12 μηνών	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός εστιών ενισχυμένων με Gd στους 12 μήνες	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Διάμεση (μέση) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 12 μήνες	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Εξέλιξη της αναπηρίας οριζόμενη ως αύξηση κατά 1 μονάδα της EDSS η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα. * p<0,01, ** p<0,001, συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-1a Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας. Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποίησαν αξιολογήσιμο σύνολο δεδομένων.		

Οι ασθενείς που συμπλήρωσαν τη βασική μελέτη TRANSFORMS, διάρκειας 12 μηνών, είχαν τη δυνατότητα να ενταχθούν σε μια μελέτη επέκτασης (D2302E1), τυφλοποιημένης δόσης και να λάβουν φινγκολιμόδη. Συνολικά εισήλθαν 1.030 ασθενείς, ωστόσο 3 από αυτούς τους ασθενείς δεν έλαβαν θεραπεία, (n=356 συνέχισαν με 0,5 mg, 330 συνέχισαν με 1,25 mg, 167 μετέβησαν από ιντερφερόνη βήτα-1a σε 0,5 mg και 174 από ιντερφερόνη βήτα-1a σε 1,25 mg). Μετά από 12 μήνες (μήνας 24), 882 ασθενείς (86%) συμμετείχαν ακόμη στη μελέτη. Μεταξύ των μηνών 12 και 24, η ARR για τους ασθενείς σε φινγκολιμόδη 0,5 mg στη βασική μελέτη που παρέμειναν στα 0,5 mg ήταν 0,20 (0,19 στη βασική μελέτη). Η ARR για τους ασθενείς που μετέβησαν από ιντερφερόνη βήτα-1a σε φινγκολιμόδη 0,5 mg ήταν 0,33 (0,48 στη βασική μελέτη).

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα των Μελετών D2301 και D2302 έδειξαν σταθερή και στατιστικά σημαντική μείωση της ετήσιας συχνότητας υποτροπών σε σχέση με το συγκριτικό φάρμακο σε υποομάδες που ορίστηκαν με βάση το φύλο, την ηλικία, την προηγούμενη θεραπεία για σκλήρυνση κατά πλάκας, τη δραστηριότητα της νόσου ή τα επίπεδα αναπηρίας στην έναρξη της μελέτης.

Περαιτέρω αναλύσεις των δεδομένων των κλινικών δοκιμών κατέδειξαν σταθερά θεραπευτικά αποτελέσματα στις υποομάδες ασθενών με υψηλής δραστηριότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Gilenya σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη σκλήρυνση κατά πλάκας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεδομένα φαρμακοκινητικής αποκτήθηκαν από υγιείς εθελοντές, από ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και από ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας.

Ο φαρμακολογικά δραστικός μεταβολίτης υπεύθυνος για την αποτελεσματικότητα είναι η φωσφορική φινγκολιμόδη.

### Απορρόφηση

Η απορρόφηση της φινγκολιμόδης είναι βραδεία ( $t_{max}$  12-16 ώρες) και εκτεταμένη ( $\geq 85\%$ ). Η φαινόμενη απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι 93% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 79-111%). Συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο αίμα επιτυγχάνονται μέσα σε 1 έως 2 μήνες μετά από άπαξ ημερησίως χορήγηση και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 10 φορές υψηλότερα σε σχέση με την αρχική δόση.

Η πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζει τη  $C_{max}$  ή την έκθεση (AUC) στη φινγκολιμόδη. Η  $C_{max}$  της φωσφορικής φινγκολιμόδης παρουσίασε μικρή αύξηση κατά 34% αλλά η έκθεση (AUC) παρέμεινε αμετάβλητη. Επομένως, το Gilenya μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από τα γεύματα (βλ. παράγραφο 4.2).

### Κατανομή

Η φινγκολιμόδη κατανέμεται σε μεγάλο βαθμό στα ερυθρά αιμοσφαίρια, με το κλάσμα στα αιμοσφαίρια να είναι 86%. Η φωσφορική φινγκολιμόδη παρουσιάζει μικρότερη πρόσληψη από τα αιμοσφαίρια της τάξης του <17%. Η φινγκολιμόδη και η φωσφορική φινγκολιμόδη συνδέονται ισχυρά με πρωτεΐνες (>99%).

Η φινγκολιμόδη κατανέμεται εκτεταμένα σε σωματικούς ιστούς με όγκο κατανομής περίπου  $1.200 \pm 260$  λίτρα. Μία μελέτη σε τέσσερα υγιή άτομα, τα οποία έλαβαν μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ραδιοιωδιοεπισημασμένου αναλόγου της φινγκολιμόδης, απέδειξε ότι η φινγκολιμόδη διεισδύει στον εγκέφαλο. Σε μία μελέτη σε 13 άρρενες ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, οι οποίοι έλαβαν Gilenya 0,5 mg/ημέρα, η μέση ποσότητα φινγκολιμόδης (και φωσφορικής φινγκολιμόδης) στο σπέρμα της εκσπερμάτισης, σε σταθερή κατάσταση, ήταν περίπου 10.000 φορές χαμηλότερη από την από του στόματος χορηγηθείσα δόση (0,5 mg).

### Βιομετασχηματισμός

Η φινγκολιμόδη μετασχηματίζεται στον άνθρωπο με αναστρέψιμη στερεοεκλεκτική φωσφορλίωση στο φαρμακολογικά δραστικό (S)-εναντιομερές της φωσφορικής φινγκολιμόδης. Η φινγκολιμόδη αποβάλλεται με οξειδωτικό βιομετασχηματισμό καταλυόμενο κυρίως μέσω του CYP4F2 και πιθανώς άλλων ισοενζύμων και με επακόλουθη αποδόμηση ομοιάζουσα με εκείνη των λιπαρών οξέων σε αδρανείς μεταβολίτες. Παρατηρήθηκε επίσης σχηματισμός φαρμακολογικά αδρανών μη πολικών κεραμιδικών αναλόγων της φινγκολιμόδης. Το κύριο ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της φινγκολιμόδης έχει εν μέρει ταυτοποιηθεί και πιθανόν να είναι είτε το CYP4F2 είτε το CYP3A4.

Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση [ $^{14}C$ ] φινγκολιμόδης, τα μείζονα σχετιζόμενα με τη φινγκολιμόδη συστατικά στο αίμα, όπως συνάγεται από τη συμβολή τους στην AUC έως 34 ημέρες μετά τη δόση των ολικών ραδιοσημασμένων συστατικών, είναι η ίδια η φινγκολιμόδη (23%), η φωσφορική φινγκολιμόδη (10%) και αδρανείς μεταβολίτες (μεταβολίτης M3 καρβοξυλικού οξέος (8%), κεραμιδικός μεταβολίτης M29 (9%) και κεραμιδικός μεταβολίτης M30 (7%)).

### Αποβολή

Η κάθαρση της φινγκολιμόδης στο αίμα είναι  $6,3 \pm 2,3$  l/h και ο μέσος φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ) είναι 6-9 ημέρες. Τα επίπεδα φινγκολιμόδης και φωσφορικής φινγκολιμόδης στο αίμα μειώνονται παράλληλα στην τελική φάση, γεγονός που οδηγεί σε παρόμοιους χρόνους ημίσειας ζωής και για τις δύο.

Μετά από χορήγηση από του στόματος, περίπου το 81% της δόσης αποβάλλεται βραδέως στα ούρα ως αδρανείς μεταβολίτες. Η φινγκολιμόδη και η φωσφορική φινγκολιμόδη δεν αποβάλλονται αναλλοίωτες στα ούρα, αλλά τα μείζονα συστατικά βρίσκονται στα κόπρανα, σε ποσότητες που αντιπροσωπεύουν ποσοστό μικρότερο από 2,5% της δόσης η καθεμιά. Μετά από 34 ημέρες, η ανάκτηση της χορηγούμενης δόσης είναι 89%.

### Γραμμικότητα

Οι συγκεντρώσεις της φινγκολιμόδης και της φωσφορικής φινγκολιμόδης αυξάνονται με εμφανώς ανάλογο της δόσης τρόπο μετά από πολλαπλές άπαξ ημερησίως δόσεις 0,5 mg ή 1,25 mg.

### Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες ασθενών

Η φαρμακοκινητική της φινγκολιμόδης και της φωσφορικής φινγκολιμόδης δεν διαφέρουν σε άνδρες και γυναίκες, σε ασθενείς διαφορετικής εθνοτικής προέλευσης, ή σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Σε άτομα με ήπια, μέτρια, ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία A, B, και C), δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στη  $C_{max}$  της φινγκολιμόδης, όμως η έκθεση στη φινγκολιμόδη (AUC) αυξήθηκε αντίστοιχα κατά 12%, 44%, και 103%. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C), η  $C_{max}$  της φωσφορικής φινγκολιμόδης μειώθηκε κατά 22% και η AUC δεν μεταβλήθηκε ουσιαστικά. Η φαρμακοκινητική της φωσφορικής φινγκολιμόδης δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ο φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της φινγκολιμόδης παραμένει αμετάβλητος σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, όμως παρατείνεται κατά περίπου 50% σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Η φινγκολιμόδη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C) (βλ. παράγραφο 4.3). Η φινγκολιμόδη πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Η κλινική εμπειρία και οι πληροφορίες για την φαρμακοκινητική σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένες. Το Gilenya πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 4.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα από μια μελέτη μεταμόσχευσης νεφρού στην οποία συμπεριελήφθησαν 7 παιδιά ηλικίας άνω των 11 ετών (μελέτη FTY720A0115). Η σύγκριση αυτών των δεδομένων με εκείνα υγιών ενηλίκων εθελοντών είναι περιορισμένης σημασίας και δεν μπορούν να εξαχθούν έγκυρα συμπεράσματα σχετικά με τις ιδιότητες της φαρμακοκινητικής της φινγκολιμόδης σε παιδιά.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Το προκλινικό προφίλ ασφάλειας της φινγκολιμόδης εκτιμήθηκε σε ποντικούς, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Τα μείζονα όργανα-στόχοι ήταν το λεμφικό σύστημα (λεμφοπενία και λεμφική ατροφία), οι πνεύμονες (αυξημένο βάρος, υπερτροφία λειών μυών στην βρογχοκυψελιδική συμβολή) και η καρδιά (αρνητική χρονοτρόπος επίδραση, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, περιαγγειακές μεταβολές και εκφυλισμός του μυοκαρδίου) σε αρκετά είδη, τα αιμοφόρα αγγεία (αγγειοπάθεια) σε αρουραίους μόνο σε δόσεις 0,15 mg/kg και υψηλότερες, σε 2-ετή μελέτη, δόσεις που αντιπροσωπεύουν περίπου 4πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg.

Δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία καρκινογένεσης σε 2-ετή μελέτη σε αρουραίους σε από του στόματος δόσεις φινγκολιμόδης έως τη μέγιστη ανεκτή δόση των 2,5 mg/kg, η οποία αντιπροσωπεύει κατά προσέγγιση 50πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) στη δόση των 0,5 mg. Ωστόσο, σε μια 2-ετή μελέτη σε ποντικούς, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα κακοήθους λεμφώματος σε δόσεις 0,25 mg/kg και άνω που αντιπροσωπεύουν κατά προσέγγιση 6πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg.

Η φινγκολιμόδη δεν ήταν ούτε μεταλλαξιογόνος ούτε προκάλεσε κατάπτωση χρωμοσωμάτων σε μελέτες σε ζώα.

Η φινγκολιμόδη δεν είχε καμία επίδραση στον αριθμό/την κινητικότητα του σπέρματος ή στη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους έως την υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε (10 mg/kg), η οποία αντιπροσωπεύει κατά προσέγγιση 150πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg.

Η φινγκολιμόδη ήταν τερατογόνος στον αρουραίο όταν χορηγήθηκε σε δόσεις 0,1 mg/kg ή υψηλότερες. Στις συχνότερες εμβρυϊκές σπλαγγχικές δυσμορφίες συμπεριλαμβάνονταν ο μονήρης αρτηριακός κορμός και το έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η τερατογόνος δράση σε κουνέλια δεν κατέστη δυνατόν να αξιολογηθεί πλήρως, όμως παρατηρήθηκε αυξημένη εμβρυϊκή θνητότητα με δόσεις 1,5 mg/kg και υψηλότερες, και μείωση των βιωσίμων εμβρύων καθώς επίσης και καθυστερημένη ανάπτυξη εμβρύων με 5 mg/kg.

Σε αρουραίους, η επιβίωση νεογνών γενιάς F1 μειώθηκε στην πρώιμη περίοδο μετά τον τοκετό με δόσεις που δεν προκαλούσαν μητρική τοξικότητα. Ωστόσο, τα σωματικά βάρη, η ανάπτυξη, η συμπεριφορά και η γονιμότητα των F1 δεν επηρεάστηκαν από τη θεραπεία με φινγκολιμόδη.

Η φινγκολιμόδη απεκκρίθηκε στο γάλα των υπό θεραπεία ζώων κατά τη γαλουχία. Η φινγκολιμόδη και οι μεταβολίτες της διαπέρασαν τον πλακούντιο φραγμό σε έγκυα κουνέλια.

#### Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου

Δεν αναμένεται κίνδυνος για το περιβάλλον λόγω της χρήσης του Gilenya από ασθενείς με υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας καψακίου:

Μαγνήσιο στεατικό

Μαννιτόλη

#### Περίβλημα του καψακίου:

Σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172)

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Ζελατίνη



Μελάني εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας (E904)  
Αφυδατωμένη αλκοόλη  
Ισοπροπυλική αλκοόλη  
Βουτυλική αλκοόλη  
Προπυλενογλυκόλη  
Κεκαθαρισμένο ύδωρ  
Αμμωνίας πυκνής διάλυμα  
Καλίου υδροξειδίου  
Σιδήρου υδροξειδίου μαύρο (E172)  
Σιδήρου υδροξειδίου κίτρινο (E172)  
Διοξειδίου του τιτανίου (E171)  
Διμεθικόνη

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασίες κυψέλης PVC/PVDC/αλουμινίου που περιέχουν 7, 28 ή 98 σκληρά καψάκια ή πολυσυσκευασίες που περιέχουν 84 (3 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια.  
Συσκευασίες διάτρητης κυψέλης μονάδας δόσης PVC/PVDC/αλουμινίου που περιέχουν 7x1 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Ηνωμένο Βασίλειο

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/677/001-006

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Μαρτίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Νοεμβρίου 2015

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία σε κάθε Κράτος Μέλος ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή το εκπαιδευτικό υλικό.

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας θα διασφαλίσει ότι, κατόπιν συζητήσεων και συμφωνίας με την Εθνική Αρμόδια Αρχή σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το GILENYA, πριν και μετά την κυκλοφορία, όλοι οι γιατροί οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφήσουν το GILENYA, θα έχουν προμηθευτεί με επικαιροποιημένο πακέτο πληροφοριών για γιατρούς το οποίο θα περιέχει τα ακόλουθα:

- Την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Κατάλογο ελέγχου για τον γιατρό πριν από την συνταγογράφηση του GILENYA
- Πληροφορίες για το Πρόγραμμα Εντατικής Παρακολούθησης των εκβάσεων Κυήσεων και το Μητρώο Έκθεσης κατά την Εγκυμοσύνη της Φινγκολιμίδης
- Κάρτα υπενθύμισης για τον ασθενή

Ο Κατάλογος ελέγχου για τον γιατρό θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Απαιτούμενη παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας  
Πριν από την πρώτη δόση
  - Να γίνεται αρχικό ΗΚΓ πριν από την πρώτη δόση του GILENYA.
  - Να γίνεται μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πριν από την πρώτη δόση του GILENYA.
  - Να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας.
  - Να γίνεται οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν από την έναρξη του GILENYA σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με ιστορικό ραγοειδίτιδας.

Έως 6 ώρες μετά την πρώτη δόση

- Να παρακολουθείται ο ασθενής επί 6 ώρες μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης του GILENYA για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας, συμπεριλαμβανομένων μετρήσεων των παλμών και της αρτηριακής πίεσης ανά ώρα. Συνιστάται συνεχές (πραγματικού χρόνου) ΗΚΓ.
- Να γίνεται ΗΚΓ στο τέλος της 6ωρης περιόδου παρακολούθησης.

>6-έως 8 ώρες μετά την πρώτη δόση

- Εάν, στις 6 ώρες, ο καρδιακός ρυθμός έχει την χαμηλότερη τιμή μετά την πρώτη δόση, να παρατείνεται η παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού για τουλάχιστον 2 επιπλέον ώρες και μέχρις ότου αυξηθεί ξανά ο καρδιακός ρυθμός.
- Συνστάσεις για την επανέναρξη της θεραπείας με GILENYA μετά από προσωρινή διακοπή της αγωγής.

Η ίδια παρακολούθηση της πρώτης δόσης συνιστάται όπως στην έναρξη της θεραπείας και σε περίπτωση που:

- η θεραπεία διακοπεί για μία ή περισσότερες ημέρες κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας.
- η θεραπεία διακοπεί για πάνω από 7 ημέρες κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 3 και 4 της θεραπείας.
- η θεραπεία διακοπεί για πάνω από 2 εβδομάδες μετά από θεραπεία τουλάχιστον 1 μηνός.

- Συστάσεις για ολονύκτια παρακολούθηση μετά την πρώτη δόση (ή εάν η παρακολούθηση της πρώτης δόσης εφαρμόζεται κατά την επανέναρξη της θεραπείας)

Να παραταθεί η παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού τουλάχιστον κατά τη διάρκεια της νύκτας σε ιατρική μονάδα και μέχρι την υποχώρηση των ευρημάτων σε ασθενείς οι οποίοι χρειάστηκαν φαρμακευτική παρέμβαση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης στην έναρξη/επανάραξη της θεραπείας. Να επαναληφθεί η παρακολούθηση της πρώτης δόσης και μετά τη δεύτερη δόση του GILENYA.

Να παραταθεί η παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού τουλάχιστον κατά τη διάρκεια της νύκτας σε ιατρική μονάδα και μέχρι την υποχώρηση των ευρημάτων σε ασθενείς οι οποίοι:

- Εμφάνισαν οποιαδήποτε στιγμή κολποκοιλιακό αποκλεισμό τρίτου βαθμού.
- Εμφάνισαν στις 6 ώρες:
  - Καρδιακό ρυθμό <45 bpm.
  - Νεοεκδηλωθέντα κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού.
  - QTc διάστημα  $\geq 500$  msec.
- Το GILENYA δεν συνιστάται σε ασθενείς με:
  - Κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου βαθμού τύπου Mobitz II ή υψηλότερου
  - Σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου
  - Καρδιακό φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό
  - Παράταση του διαστήματος QTc >470 msec (γυναίκες) or >450 msec (άνδρες)
  - Ισχαιμική καρδιακή νόσο συμπεριλαμβανομένης και της στηθάγχης
  - Αγγειακή εγκεφαλική νόσο
  - Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου
  - Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
  - Ιστορικό καρδιακής ανακοπής
  - Σοβαρή υπνική άπνοια
  - Ιστορικό συμπτωματικής βραδυκαρδίας
  - Ιστορικό υποτροπιάζόντων συγκοπτικών επεισοδίων
  - Μη ελεγχόμενη υπέρταση

Εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας με GILENYA σε αυτούς τους ασθενείς, τα αναμενόμενα οφέλη πρέπει να υπερτερούν των πιθανών κινδύνων και πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου προκειμένου να καθορίζεται ο κατάλληλος τρόπος παρακολούθησης, συνιστάται παρατεταμένη και τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση.

- Το GILENYA δεν συνιστάται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιαρρυθμικά φάρμακα Τάξης Ia ή Τάξης III.
- Το GILENYA δεν συνιστάται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό. Εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας με GILENYA σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει τα αναμενόμενα οφέλη να υπερτερούν των πιθανών κινδύνων και πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου για την μετάβαση σε αγωγή που δεν μειώνει τον καρδιακό ρυθμό ή, εάν δεν είναι εφικτό, τον καθορισμό της κατάλληλης παρακολούθησης. Συνιστάται παρατεταμένη τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση.
- Το GILENYA μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Απαιτείται να ελέγχεται ο αριθμός των περιφερικών λεμφοκυττάρων (CBC) του ασθενούς πριν την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GILENYA.

- Το GILENYA πιθανόν να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων. Η έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη πρέπει να καθυστερεί έως την αποδρομή της λοίμωξης. Πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας κατά τη διάρκεια σοβαρών λοιμώξεων. Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται λόγω του κινδύνου πρόσθετων επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα. Για τον ίδιο λόγο, η απόφαση να χορηγηθεί παρατεταμένη ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική εκτίμηση.
- Πρέπει να δίνονται οδηγίες στον ασθενή ώστε να αναφέρει αμέσως στον θεράποντα τα σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα έως και δύο μηνών μετά τη διακοπή του GILENYA.
- Ακριβείς συστάσεις για τον εμβολιασμό των ασθενών που θα αρχίσουν ή που βρίσκονται υπό θεραπεία με GILENYA.
- Πρέπει να γίνεται πλήρης οφθαλμολογική αξιολόγηση 3-4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με GILENYA για την έγκαιρη διάγνωση διαταραχών της όρασης οφειλόμενων σε οίδημα της ωχράς κηλίδας από το φάρμακο.
- Πρέπει να γίνεται οφθαλμολογική αξιολόγηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GILENYA σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με ιστορικό ραγοειδίτιδας.
- Ο κίνδυνος τερατογόνου δράσεως του GILENYA: είναι σημαντικό να αποφεύγεται η εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GILENYA και πρέπει να διασφαλίζεται αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Αυτό πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κατάλληλα διαστήματα.
- Πρέπει να ενημερώνονται οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας για τον σοβαρό κίνδυνο για το έμβρυο και για την ανάγκη να εφαρμόζουν αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια θεραπείας με GILENYA και τουλάχιστον δύο μήνες μετά τη διακοπή της.
- Πρέπει να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας τους μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 της θεραπείας με GILENYA και κατόπιν σε τακτά χρονικά διαστήματα.
- Οι ασθενείς πρέπει να προμηθεύονται την κάρτα υπενθύμισης για τον ασθενή.

Η κάρτα υπενθύμισης για τον ασθενή θα περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Ότι θα κάνουν ένα αρχικό ΗΚΓ και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πριν από την πρώτη δόση του GILENYA.
- Ότι πρέπει να παρακολουθείται ο καρδιακός ρυθμός τους για 6 ή περισσότερες ώρες μετά την πρώτη δόση του GILENYA, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των παλμών και της αρτηριακής πίεσης ανά ώρα. Οι ασθενείς πιθανόν να παρακολουθηθούν με συνεχές ΗΚΓ κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 ωρών. Θα χρειαστούν ένα ΗΚΓ στις 6 ώρες και σε ορισμένες περιπτώσεις η παρακολούθηση μπορεί να περιλαμβάνει ολονύκτια παραμονή.
- Ότι πρέπει να ενημερωθεί ο ιατρός σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας δεδομένου ότι η παρακολούθηση της 1<sup>ης</sup> δόσης μπορεί να χρειαστεί να επαναληφθεί ανάλογα με τη διάρκεια της διακοπής και τον χρόνο από την έναρξη της θεραπείας του Gilenya.
- Πρέπει να αναφέρει αμέσως συμπτώματα ενδεικτικά χαμηλού καρδιακού ρυθμού (όπως ζάλη, ίλιγγο, ναυτία ή αίσθημα παλμών) μετά την πρώτη δόση του GILENYA.

- Το GILENYA δεν συνιστάται σε ασθενείς με καρδιακή νόσο ή σε εκείνους που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό και πρέπει να ενημερώνουν κάθε ιατρό που επισκέπτονται ότι βρίσκονται υπό αγωγή με GILENYA.
  - Τα σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και την ανάγκη να τα αναφέρει αμέσως στον θεράποντα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GILENYA και για διάστημα έως και δύο μηνών μετά τη διακοπή της.
  - Πρέπει να αναφέρει άμεσα στον θεράποντα οποιοδήποτε σημείο οπτικής διαταραχής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GILENYA και έως δύο μήνες μετά το τέλος της.
  - Ότι το GILENYA έχει τερατογόνο δράση και επομένως οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει:
    - Να έχουν αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης.
    - Να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GILENYA και δύο μήνες μετά τη διακοπή της.
    - Να αναφέρουν αμέσως στον θεράποντα κάθε (εκούσια ή ακούσια) εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GILENYA και δύο μήνες μετά τη διακοπή της.
  - Πρέπει να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας με GILENYA και παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας τους μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 της θεραπείας με GILENYA και κατόπιν σε τακτά χρονικά διαστήματα.
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Να διεξάγει προοπτική μελέτη κοορτής η οποία θα αξιολογεί τις καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με GILENYA σε υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας με βάση πρωτόκολλο εγκεκριμένο από την CHMP.	Τελική Έκθεση της Μελέτης έως 15 Δεκεμβρίου 2020



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

GILENYA 0,5 mg σκληρά καψάκια  
Φινγκολιμόδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα καψάκιο περιέχει 0,5 mg φινγκολιμόδης (ως υδροχλωρική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 σκληρά καψάκια  
98 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ – ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

GILENYA 0,5 mg σκληρά καψάκια  
Φινγκολιμόδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα καψάκιο περιέχει 0,5 mg φινγκολιμόδης (ως υδροχλωρική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 σκληρά καψάκια  
28 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

Για να ανοίξετε: Ενώ πιέζετε σταθερά το σημείο 1, τραβήξτε το σημείο 2.

Εβδομάδα  
Δευτέρα  
Τρίτη  
Τετάρτη  
Πέμπτη  
Παρασκευή  
Σάββατο  
Κυριακή

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΤΑ  
ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΑ ΚΟΥΤΙΑ (ΜΕ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

GILENYA 0,5 mg σκληρά καψάκια  
Φινγκολιμόδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα καψάκιο περιέχει 0,5 mg φινγκολιμόδης (ως υδροχλωρική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 84 (3 συσκευασίες των 28) σκληρά καψάκια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/677/004

84 καψάκια (3 συσκευασίες των 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ –  
ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ (ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

GILENYA 0,5 mg σκληρά καψάκια  
Φινγκολιμόδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα καψάκιο περιέχει 0,5 mg φινγκολιμόδης (ως υδροχλωρική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 σκληρά καψάκια  
Συστατικό της πολλαπλής συσκευασίας των 3, όπου η κάθε μία περιέχει 28 σκληρά καψάκια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

Για να ανοίξετε: Ενώ πιέζετε σταθερά το σημείο 1, τραβήξτε το σημείο 2.

Εβδομάδα  
Δευτέρα  
Τρίτη  
Τετάρτη  
Πέμπτη  
Παρασκευή  
Σάββατο  
Κυριακή

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/677/004

84 καψάκια (3 συσκευασίες των 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTERS)  
ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΩΝ ΔΟΣΕΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

GILENYA 0,5 mg σκληρά καψάκια  
Φινγκολιμόδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα καψάκιο περιέχει 0,5 mg φινγκολιμόδης (ως υδροχλωρική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 x 1 σκληρό καψάκιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/677/001

7 x 1 σκληρό καψάκιο

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTERS) ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

GILENYA 0,5 mg σκληρά καψάκια  
Φινγκολιμόδη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Δευτέρα  
Τρίτη  
Τετάρτη  
Πέμπτη  
Παρασκευή  
Σάββατο  
Κυριακή

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTERS) ΓΙΑ ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

GILENYA 0,5 mg

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTERS) ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΩΝ ΔΟΣΕΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

GILENYA 0,5 mg σκληρά καψάκια  
Φινγκολιμόδη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### GILENYA 0,5 mg σκληρά καψάκια Φινγκολιμόδη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Gilenya και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Gilenya
3. Πώς να πάρετε το Gilenya
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Gilenya
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Gilenya και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Gilenya

Η δραστική ουσία του Gilenya είναι η φινγκολιμόδη.

##### Ποια είναι η χρήση του Gilenya

Το Gilenya χορηγείται σε ενήλικους για την αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας (ΣΚΠ), πιο συγκεκριμένα σε:

Ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί παρά τη θεραπεία με μια αγωγή της ΣΚΠ.

ή

Ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή ΣΚΠ.

Με το Gilenya δεν επιτυγχάνεται ίαση της ΣΚΠ, όμως το Gilenya συμβάλλει στη μείωση του αριθμού των υποτροπών και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της αναπηρίας που προκαλεί η ΣΚΠ.

##### Τι είναι η σκλήρυνση κατά πλάκας

Η ΣΚΠ είναι μια μακροχρόνια κατάσταση που επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), που αποτελείται από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Στην ΣΚΠ η φλεγμονή καταστρέφει το προστατευτικό κάλυμμα (που ονομάζεται μυελίνη) γύρω από τα νεύρα στο ΚΝΣ και διακόπτει τη σωστή λειτουργία των νεύρων. Αυτό ονομάζεται απομυελίνωση.

Η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες περιόδους συμπτωμάτων από το νευρικό σύστημα (υποτροπές) που προκαλούνται από την φλεγμονή στο ΚΝΣ. Τα συμπτώματα διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή αλλά κατά κανόνα περιλαμβάνουν δυσκολίες στη βάδιση, μούδιασμα, προβλήματα όρασης ή διαταραχή της ισορροπίας. Τα συμπτώματα μιας

υποτροπής μπορεί να εξαφανιστούν εντελώς όταν παρέλθει η υποτροπή, όμως κάποια προβλήματα μπορεί να παραμείνουν.

### **Πώς δρα το Gilenya**

Το Gilenya συντελεί στην προστασία από τις επιθέσεις του ανοσοποιητικού συστήματος κατά του ΚΝΣ μειώνοντας την ικανότητα ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (των λεμφοκυττάρων) να μετακινούνται ελεύθερα μέσα στον οργανισμό και σταματώντας την πορεία τους προς τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Έτσι περιορίζεται η φθορά των νευρών που προκαλεί η ΣΚΠ.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Gilenya**

### **Μην πάρετε το Gilenya**

- εάν έχετε **μειωμένη ανοσολογική απάντηση** (οφειλόμενη σε κάποιο σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας, κάποια νόσο ή σε φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα).
- εάν έχετε **σοβαρή ενεργό λοίμωξη ή ενεργό χρόνια λοίμωξη** όπως ηπατίτιδα ή φυματίωση.
- εάν έχετε **ενεργό καρκίνο**.
- εάν έχετε **σοβαρά προβλήματα στο ήπαρ**.
- **σε περίπτωση αλλεργίας** στη φινγκολιμόδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν ισχύει κάτι τέτοιο για εσάς, **ενημερώστε τον γιατρό σας χωρίς να πάρετε το Gilenya**.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Gilenya:

- εάν έχετε **ακανόνιστο, μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό**.
- εάν έχετε **συμπτώματα αργού καρδιακού ρυθμού** (π.χ. ζάλη, ναυτία ή αίσθημα παλμών).
- εάν έχετε **οποιοδήποτε καρδιολογικό πρόβλημα, απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων της καρδιάς, αν έχετε υποστεί καρδιακή προσβολή, έχετε ιστορικό συγκοπής ή έχετε στηθάγχη**.
- εάν έχετε **υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο**.
- εάν **πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια**.
- εάν έχετε **σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα κατά τη διάρκεια του ύπνου (σοβαρή υπνική άπνοια)**.
- εάν σας **έχουν αναφέρει ότι το ηλεκτροκαρδιογράφημά σας είναι παθολογικό**.
- εάν **παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα αγωγή για διαταραχές του καρδιακού ρυθμού** όπως κινιδίνη, δισοπυραμίδη, αμιοδαρόνη ή σοταλόλη.
- εάν **παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα φάρμακα που επιβραδύνουν τον καρδιακό σας ρυθμό** (όπως β-αναστολείς, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη ή ιβαμπραδίνη, διγοξίνη, αντιχολινεστερασικούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη).
- εάν **έχετε ιστορικό αιφνίδιας απώλειας συνείδησης ή λιποθυμίας (συγκοπή)**.
- εάν **σκοπεύετε να εμβολιαστείτε**.
- εάν **δεν περάσατε ποτέ ανεμοβλογιά**.
- εάν **έχετε ή είχατε διαταραχές της όρασης ή άλλα σημεία οιδήματος στην περιοχή κεντρικής όρασης** (ωχρά κηλίδα) στο οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού (μια κατάσταση γνωστή ως οίδημα της ωχράς κηλίδας, βλ. παρακάτω), φλεγμονή ή λοίμωξη του οφθαλμού (ραγοειδίτιδα) **ή εάν έχετε διαβήτη** (ο οποίος μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στην όραση).
- εάν **έχετε ηπατικά προβλήματα**.
- εάν έχετε **υψηλή αρτηριακή πίεση η οποία δεν μπορεί να ελεγχθεί με φαρμακευτική αγωγή**.
- Εάν έχετε **σοβαρά προβλήματα στους πνεύμονες ή βήχα του καπνιστή**.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, **ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Gilenya**.

**Βραδύς καρδιακός ρυθμός (βραδυκαρδία) και ακανόνιστοι παλμοί:** Στην έναρξη της θεραπείας, το Gilenya προκαλεί επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού. Ως εκ τούτου, μπορεί να νιώσετε ζάλη ή κόπωση ή να έχετε αίσθημα παλμών ή μπορεί να μειωθεί η αρτηριακή σας πίεση. **Εάν αυτές οι επιδράσεις είναι έντονες, ενημερώστε το γιατρό σας, διότι μπορεί να χρειαστείτε αμέσως θεραπεία.** Το Gilenya μπορεί ακόμη να προκαλέσει ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς, ειδικά μετά την πρώτη δόση. Οι ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί συνήθως επανέρχονται στο φυσιολογικό σε λιγότερο από μία ημέρα. Ο βραδύς καρδιακός ρυθμός συνήθως επανέρχεται στο φυσιολογικό μέσα σε ένα μήνα.

Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να παραμείνετε σε κατάλληλα εξοπλισμένο ιατρείο ή κλινική για τουλάχιστον 6 ώρες, κάνοντας μέτρηση σφυγμών και αρτηριακής πίεσης ανά ώρα, μετά τη λήψη της πρώτης δόσης του Gilenya ώστε να μπορούν να ληφθούν κατάλληλα μέτρα σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες εμφανίζονται κατά την έναρξη της θεραπείας. Θα πρέπει να κάνετε ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης του Gilenya και μετά την 6ωρη περίοδο παρακολούθησης. Ο γιατρός σας πιθανόν να παρακολουθεί συνεχώς το ηλεκτροκαρδιογράφημά σας στη διάρκεια αυτού του διαστήματος. Αν μετά από την 6ωρη περίοδο έχετε πολύ βραδύ ή μειούμενο καρδιακό ρυθμό ή αν το ηλεκτροκαρδιογράφημά σας είναι παθολογικό, μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθηθείτε για μεγαλύτερο διάστημα (τουλάχιστον 2 επιπλέον ώρες και πιθανώς κατά τη διάρκεια της νύχτας), μέχρις ότου αυτά υποχωρήσουν. Το ίδιο μπορεί να ισχύει και στην περίπτωση που ξαναρχίζετε το Gilenya μετά από προσωρινή διακοπή της θεραπείας, ανάλογα με το πόσο μεγάλο ήταν το διάστημα της διακοπής της και πόσο μεγάλο ήταν το διάστημα της θεραπείας με Gilenya πριν από τη διακοπή.

Εάν έχετε ή διατρέχετε κίνδυνο εμφάνισης ακανόνιστων ή μη φυσιολογικών καρδιακών παλμών, αν το ηλεκτροκαρδιογράφημά σας είναι παθολογικό ή αν έχετε καρδιακή νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια, το Gilenya μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς.

Αν έχετε ιστορικό αιφνίδιας απώλειας συνείδησης ή μειωμένο καρδιακό ρυθμό, το Gilenya μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς. Θα σας εξετάσει καρδιολόγος προκειμένου να δώσει οδηγίες για το πώς θα πρέπει να ξεκινήσετε τη θεραπεία με Gilenya, και για την παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της νύκτας.

Εάν λαμβάνετε φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν μείωση του καρδιακού σας ρυθμού, το Gilenya μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς. Θα σας εξετάσει καρδιολόγος, ο οποίος θα διαπιστώσει αν μπορείτε να αλλάξετε σε εναλλακτικά φάρμακα, τα οποία δεν μειώνουν τον καρδιακό σας ρυθμό, ώστε να επιτραπεί η θεραπεία με Gilenya. Εάν η αλλαγή αυτή δεν είναι δυνατή, ο καρδιολόγος θα δώσει οδηγίες για το πώς θα πρέπει να ξεκινήσετε τη θεραπεία με Gilenya, και για την παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της νύκτας.

**Εάν δεν περάσατε ποτέ ανεμοβλογιά:** Εάν δεν περάσατε ποτέ ανεμοβλογιά, ο γιατρός σας θα θελήσει να ελέγξει την ανοσία σας έναντι του ιού που την προκαλεί (ιός ανεμοβλογιάς-ζωστήρα). Εάν δεν προστατεύεστε από τον ιό, μπορεί να χρειαστείτε εμβολιασμό πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Gilenya. Σε αυτή την περίπτωση ο γιατρός σας θα καθυστερήσει την έναρξη της θεραπείας με Gilenya μέχρι ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση ενός πλήρους σχήματος εμβολιασμού.

**Λοιμώξεις:** Το Gilenya μειώνει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων (ιδιαίτερα τον αριθμό των λεμφοκυττάρων). Τα λευκά αιμοσφαίρια καταπολεμούν τις λοιμώξεις. Για όσο διάστημα λαμβάνετε Gilenya (και έως 2 μήνες μετά τη διακοπή του), μπορεί να εμφανίζετε πιο εύκολα λοιμώξεις. Οποιαδήποτε λοίμωξη που ήδη έχετε, μπορεί να επιδεινωθεί. Οι λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή. Εάν νομίζετε ότι έχετε λοίμωξη, έχετε πυρετό, αισθάνεστε σαν να έχετε γρίπη ή έχετε πονοκέφαλο συνοδευόμενο από δυσκαμψία στον αυχένα, ευαισθησία στο φως και/ή σύγχυση (αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μηνιγγίτιδας), επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας. Εάν πιστεύετε ότι η ΣΚΠ σας επιδεινώνεται (π.χ. αδυναμία ή μεταβολές στην όραση) ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε νέα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το ταχύτερο δυνατόν, διότι αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σπάνιας διαταραχής του εγκεφάλου που προκαλείται από

μια λοίμωξη και ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Η PML είναι μια σοβαρή πάθηση που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο.

**Οίδημα της ωχράς κηλίδας:** Πριν ξεκινήσετε το Gilenya, εάν έχετε ή είχατε διαταραχές της όρασης ή άλλα σημεία οιδήματος στην περιοχή κεντρικής όρασης (ωχρά κηλίδα) στο οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού, φλεγμονή ή λοίμωξη του οφθαλμού (ραγοειδίτιδα) ή διαβήτη, ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να υποβληθείτε σε οφθαλμολογικό έλεγχο.

Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να υποβληθείτε σε οφθαλμολογικό έλεγχο 3 έως 4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με Gilenya.

Η ωχρά κηλίδα είναι μια μικρή περιοχή του κερατοειδούς στο οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού η οποία σας δίνει τη δυνατότητα να βλέπετε σχήματα, χρώματα και λεπτομέρειες καθαρά και ευκρινώς. Το Gilenya μπορεί να προκαλέσει εξοίδηση στην ωχρά κηλίδα, μια κατάσταση γνωστή ως οίδημα της ωχράς κηλίδας. Το οίδημα συνήθως εμφανίζεται τους 4 πρώτους μήνες της θεραπείας με Gilenya.

Η πιθανότητα ανάπτυξης οιδήματος της ωχράς κηλίδας είναι μεγαλύτερη εάν έχετε **διαβήτη** ή εάν είχατε φλεγμονή του οφθαλμού που ονομάζεται ραγοειδίτιδα. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε τακτικές οφθαλμολογικές εξετάσεις προκειμένου να διαγνωσθεί το οίδημα της ωχράς κηλίδας.

Εάν είχατε στο παρελθόν οίδημα της ωχράς κηλίδας, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε την θεραπεία με Gilenya.

Το οίδημα της ωχράς κηλίδας μπορεί να προκαλέσει ίδια με κάποια από τα συμπτώματα όρασης μιας υποτροπής της ΣΚΠ (οπτική νευρίτιδα). Στην αρχή μπορεί να μην υπάρχουν καθόλου συμπτώματα. Βεβαιωθείτε ότι ενημερώνετε το γιατρό σας σχετικά με οποιεσδήποτε αλλαγές στην όρασή σας. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να υποβληθείτε σε οφθαλμολογικό έλεγχο, ειδικά εάν:

- το κέντρο της όρασής σας θαμπώνει ή έχει σκιές,
- αναπτύσσετε τυφλό σημείο στο κέντρο της όρασής σας,
- έχετε προβλήματα στο να διακρίνετε χρώματα ή μικρές λεπτομέρειες.

**Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας:** Εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα, δεν πρέπει να πάρετε Gilenya. Το Gilenya μπορεί να επηρεάσει την ηπατική σας λειτουργία. Πιθανόν να μην παρατηρήσετε κανένα σύμπτωμα, αλλά εάν παρατηρήσετε κίτρινη χροιά στο δέρμα ή στο λευκό των ματιών σας, ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα ή ανεξήγητη ναυτία και έμετο, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα μετά την έναρξη του Gilenya, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Κατά τους πρώτους δώδεκα μήνες της θεραπείας ο γιατρός σας θα ζητήσει αιματολογικές εξετάσεις, για να παρακολουθήσει την ηπατική λειτουργία. Εάν τα αποτελέσματα των εξετάσεών σας υποδεικνύουν κάποιο πρόβλημα στο ήπαρ πιθανόν να χρειαστεί να διακόψετε τη θεραπεία με Gilenya.

### **Υψηλή αρτηριακή πίεση**

Επειδή το Gilenya επιφέρει μικρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ο γιατρός σας πιθανόν να θελήσει να ελέγχει τακτικά την αρτηριακή σας πίεση.

### **Προβλήματα των πνευμόνων**

Το Gilenya επηρεάζει σε μικρό βαθμό την πνευμονική λειτουργία. Ασθενείς με σοβαρές πνευμονικές παθήσεις ή με βήχα του καπνιστή ενδέχεται να έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Εξέταση αίματος**

Η επιθυμητή δράση της θεραπείας με Gilenya είναι η μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας. Συνήθως αυτός επανέρχεται στο φυσιολογικό μέσα σε 2 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Εάν χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος, ενημερώστε το γιατρό ότι παίρνετε Gilenya. Διαφορετικά, μπορεί να μην είναι δυνατόν να κατανοήσει ο γιατρός τα αποτελέσματα των εξετάσεων και για ορισμένους τύπους αιματολογικών εξετάσεων, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί περισσότερο αίμα από ό,τι συνήθως.

Πριν αρχίσετε το Gilenya, ο γιατρός σας θα επιβεβαιώσει ότι έχετε αρκετά λευκά αιμοσφαίρια στο αίμα και πιθανόν να θέλει να επαναλαμβάνει τον έλεγχο τακτικά. Σε περίπτωση που δεν έχετε αρκετά λευκά αιμοσφαίρια, πιθανόν να πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με Gilenya.

### **Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)**

Μια κατάσταση που ονομάζεται σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς με ΣΚΠ που λαμβάνουν θεραπεία με Gilenya. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αιφνίδια έναρξη σοβαρού πονοκεφάλου, σύγχυση, σπασμούς και διαταραχές της όρασης. Ενημερώστε τον γιατρό σας, σε περίπτωση που εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Gilenya.

### **Βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC)**

Ένα είδος καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ΣΚΠ υπό θεραπεία με Gilenya. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν τυχόν παρατηρήσετε οζίδια στο δέρμα (π.χ. γυαλιστερά, μαργαριταροειδή οζίδια), κηλίδες ή ανοιχτές πληγές που δεν επουλώνονται εντός εβδομάδων (αυτά μπορεί να είναι σημεία BCC). Προτού ξεκινήσετε το Gilenya, απαιτείται δερματολογική εξέταση για να διαπιστωθεί εάν τυχόν έχετε οζίδια στο δέρμα. Ο γιατρός σας θα κάνει επίσης τακτικές δερματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Gilenya. Εάν εμφανισθούν προβλήματα στο δέρμα σας, ο γιατρός σας μπορεί να σας παραπέμψει σε δερματολόγο, ο οποίος μετά την εξέταση μπορεί να αποφασίσει ότι είναι σημαντικό για σας να σας εξετάζει τακτικά.

### **Ηλικιωμένοι**

Η εμπειρία με Gilenya σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας άνω των 65) είναι περιορισμένη. Μιλήστε στο γιατρό σας εάν έχετε τυχόν ενδοιασμούς.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Gilenya δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΣΚΠ ηλικίας κάτω των 18 ετών.

## Άλλα φάρμακα και Gilenya

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- **Φάρμακα που καταστέλλουν ή τροποποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα,** συμπεριλαμβανομένων άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΣΚΠ, όπως η ιντερφερόνη βήτα, η οξική γλατιραμέρη, η ναταλιζουμάμπη, η μιτοξανδρόνη, η τεριφλουνομίδη, ο φουμαρικός διμεθυλεστερας ή η αλεμτουζουμάμπη. Δεν πρέπει να λαμβάνετε Gilenya μαζί με τέτοια φάρμακα διότι αυτό μπορεί να ενισχύσει την επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλ. επίσης 'Μην πάρετε το Gilenya').
- **Κορτικοστεροειδή,** λόγω πιθανής πρόσθετης επίδρασης στο ανοσοποιητικό σύστημα.
- **Εμβόλια.** Εάν πρέπει να κάνετε κάποιο εμβόλιο, συμβουλευθείτε πρώτα τον γιατρό σας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gilenya και για διάστημα έως 2 μηνών μετά τη διακοπή της, δεν πρέπει να κάνετε ορισμένους τύπους εμβολίων (εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς), καθώς θα μπορούσαν να πυροδοτήσουν τη λοίμωξη που θα έπρεπε να προλάβουν. Άλλα εμβόλια μπορεί να μη δρουν τόσο καλά όσο συνήθως εάν χορηγηθούν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.
- **Φάρμακα που επιβραδύνουν τους καρδιακούς παλμούς** (για παράδειγμα β-αναστολείς, όπως η ατενολόλη). Η χρήση του Gilenya μαζί με τέτοια φάρμακα μπορεί να ενισχύσει την επίδραση στους καρδιακούς παλμούς τις πρώτες ημέρες μετά την έναρξη του Gilenya.
- **Φάρμακα για ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς,** όπως κινιδίνη, δισοπυραμίδη, αμιοδαρόνη ή σοταλόλη. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μη χορηγήσει Gilenya εάν παίρνετε ένα τέτοιο φάρμακο, επειδή μπορεί να επιδεινώσει τους ακανόνιστους παλμούς.
- **Άλλα φάρμακα:**
  - αναστολείς πρωτεάσης, φάρμακα κατά των λοιμώξεων όπως κετοκοναζόλη, αζόλες αντιμυκητιασικά, κλαριθρομυκίνη ή τελιθρομυκίνη.
  - καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, εφαβιρένζη ή υπερικό (πιθανός κίνδυνος μειωμένης αποτελεσματικότητας).

## Κόπηση και θηλασμός

Πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Gilenya ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης για να διασφαλίσει ότι δεν είστε έγκυος. Πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος για όσο διάστημα λαμβάνετε Gilenya και για δύο μήνες μετά τη διακοπή του, επειδή υπάρχει κίνδυνος βλάβης για το μωρό. Μιλήστε με το γιατρό σας για τις αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης που πρέπει να χρησιμοποιείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 μήνες αφού διακόψετε τη θεραπεία.

**Εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε Gilenya, σταματήστε τη λήψη του φαρμάκου και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.** Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε τι είναι καλύτερο για εσάς και το μωρό σας.

**Δεν πρέπει να θηλάζετε όταν λαμβάνετε Gilenya.** Το Gilenya μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και υπάρχει κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών για το μωρό.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

## Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Ο γιατρός σας θα σας πει εάν η ασθένειά σας σας επιτρέπει να οδηγείτε οχήματα και να χειρίζεστε μηχανές με ασφάλεια. Το Gilenya δεν αναμένεται να έχει κάποια επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανές.

Ωστόσο, κατά την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να παραμείνετε σε κατάλληλα εξοπλισμένο ιατρείο ή κλινική για 6 ώρες μετά τη λήψη της πρώτης δόσης του Gilenya. Η ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανές μπορεί να επηρεαστεί στη διάρκεια και πιθανώς μετά από αυτό το χρονικό διάστημα.

### 3. Πώς να πάρετε το Gilenya

Η θεραπεία με Gilenya θα επιβλέπεται από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

**Η δόση είναι ένα καψάκιο την ημέρα.** Πάρτε το Gilenya μία φορά την ημέρα με ένα ποτήρι νερό. Το Gilenya μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Η λήψη του Gilenya την ίδια ώρα κάθε μέρα θα σας βοηθήσει να θυμάστε πότε να παίρνετε το φάρμακό σας.

Μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δόση.

Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει κατευθείαν τη θεραπεία σας από βήτα-ιντερφερόνη, οξική γλατιραμέρη ή φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε Gilenya αν δεν υπάρχουν ενδείξεις διαταραχών από την προηγούμενη θεραπεία σας. Ο γιατρός σας πιθανόν να κάνει αιματολογικές εξετάσεις προκειμένου να αποκλείσει τέτοιες διαταραχές. Μετά τη διακοπή της ναταλιζουμάμπης πιθανόν να πρέπει να περιμένετε 2-3 μήνες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Gilenya. Για να αλλάξετε από τεριφλουνομίδη, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να περιμένετε για ορισμένο χρονικό διάστημα ή να υποβληθείτε σε διαδικασία επιτάχυνσης της αποβολής. Εάν ακολουθούσατε θεραπεία με αλεμτουζουμάμπη, απαιτείται μια πλήρης αξιολόγηση και συζήτηση με τον γιατρό σας για να αποφασισθεί εάν το Gilenya είναι κατάλληλο για εσάς.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με το πόσο διάστημα να παίρνετε το Gilenya, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Gilenya από την κανονική**

Εάν πήρατε μεγαλύτερη δόση Gilenya από την κανονική, καλέστε αμέσως το γιατρό σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Gilenya**

Εάν παίρνετε το Gilenya για διάστημα μικρότερο από 1 μήνα και ξεχάσετε να πάρετε 1 δόση για μια ολόκληρη ημέρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε την επόμενη δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας παρακολουθήσει την ώρα που θα πάρετε την επόμενη δόση.

Εάν παίρνετε το Gilenya για τουλάχιστον 1 μήνα και ξεχάσετε να πάρετε τη θεραπεία σας για πάνω από 2 εβδομάδες, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε την επόμενη δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας παρακολουθήσει την ώρα που θα πάρετε την επόμενη δόση. Ωστόσο, εάν ξεχάσετε να πάρετε τη θεραπεία σας για διάστημα μικρότερο από 2 εβδομάδες, μπορείτε να πάρετε την επόμενη δόση σύμφωνα με το πρόγραμμά σας.

Ποτέ μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Gilenya**

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Gilenya ή μην αλλάξετε τη δόση σας χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Το Gilenya θα παραμείνει στον οργανισμό σας έως 2 μήνες μετά τη διακοπή της λήψης του. Ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (αριθμός λεμφοκυττάρων) μπορεί επίσης να παραμείνει χαμηλός σε αυτό το διάστημα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών μπορεί ακόμη να παρατηρούνται. Μετά τη διακοπή του Gilenya μπορεί να χρειαστεί να περιμένετε 6-8 εβδομάδες πριν ξεκινήσετε μια νέα θεραπεία για την ΣΚΠ.

Εάν πρέπει να ξαναρχίσετε το Gilenya μετά από διακοπή μεγαλύτερη των 2 εβδομάδων, η επίδραση στον καρδιακό ρυθμό που παρατηρείται φυσιολογικά όταν ξεκινά για πρώτη φορά η θεραπεία μπορεί να επανεμφανισθεί και θα χρειαστεί να παρακολουθηθείτε σε κατάλληλα εξοπλισμένο ιατρείο ή κλινική για την επανέναρχη της θεραπείας. Μην ξαναρχίσετε το Gilenya μετά από διακοπή του για περισσότερες από δύο εβδομάδες χωρίς να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

##### **Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι ή να γίνουν σοβαρές**

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Βήχας με φλέγματα, δυσφορία στο στήθος, πυρετός (σημεία διαταραχών των πνευμόνων)
- Ερπητική λοίμωξη (ανεμοβλογιά ή έρπης ζωστήρας) με συμπτώματα όπως φυσαλίδες, αίσθημα καύσου, κνησμό ή πόνο στο δέρμα, συνήθως στο άνω μέρος του σώματος ή στο πρόσωπο. Άλλα συμπτώματα μπορεί να είναι πυρετός και αδυναμία στα πρώιμα στάδια της λοίμωξης και ακολουθούν μούδιασμα, κνησμός ή ερυθρές περιοχές με σοβαρό πόνο
- Βραδύς καρδιακός ρυθμός (βραδυκαρδία), ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- Ένα είδος καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) που συχνά εμφανίζεται σαν μαργαριταροειδές οζίδιο, αν και μπορεί να εμφανιστεί και με άλλες μορφές

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Πνευμονία με συμπτώματα όπως πυρετό, βήχα, δυσκολία στην αναπνοή
- Οίδημα της ωχράς κηλίδας (οίδημα στην περιοχή κεντρικής όρασης του κερατοειδούς στο οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού) με συμπτώματα όπως σκιές ή τυφλό σημείο στο κέντρο της όρασης, θαμπή όραση, προβλήματα στο να διακρίνονται χρώματα ή λεπτομέρειες
- Μείωση των αιμοπεταλίων του αίματος η οποία αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μολώπων

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- Μία κατάσταση που ονομάζεται σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αιφνίδια έναρξη σοβαρού πονοκεφάλου, σύγχυση, σπασμούς και/ή διαταραχές της όρασης
- Λέμφωμα (ένα είδος καρκίνου που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα).

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- Ανωμαλία στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (αναστροφή του επάρματος T).

Μεμονωμένα περιστατικά:

- Κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις (ένα είδος μυκητιασικής λοίμωξης), συμπεριλαμβανομένης της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας με συμπτώματα όπως πονοκέφαλο συνοδευόμενο από δυσκαμψία στον αυχένα, ευαισθησία στο φως, ναυτία και/ή σύγχυση.



**Μη γνωστές** (η συχνότητά τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Αλλεργικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν σαν συμπτώματα εξάνθημα ή κνίδωση, πρήξιμο στα χείλη, τη γλώσσα ή το πρόσωπο, τα οποία είναι πιθανότερο να εμφανισθούν την ημέρα που αρχίζετε τη θεραπεία με Gilenya.
- Κίνδυνος μιας σπάνιας λοίμωξης του εγκεφάλου που ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Τα συμπτώματα της PML μπορεί να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπής της ΣΚΠ. Μπορεί επίσης να εμφανισθούν συμπτώματα τα οποία πιθανόν να μην αντιληφθείτε μόνοι σας, όπως μεταβολές στη διάθεση ή την συμπεριφορά, κενά μνήμης, δυσκολίες στην ομιλία και την επικοινωνία, τα οποία ο γιατρός σας πιθανόν να χρειαστεί να διερευνήσει περαιτέρω προκειμένου να αποκλείσει την PML. Συνεπώς, εάν πιστεύετε ότι η ΣΚΠ σας επιδεινώνεται ή εάν εσείς ή οι οικείοί σας παρατηρήσετε κάποια νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα, είναι πολύ σημαντικό να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας το ταχύτερο δυνατόν.
- Όγκος σχετιζόμενος με λοίμωξη από ερπητοϊό 8 του ανθρώπου (σάρκωμα Kaposi).

Εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παραπάνω, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα):

- Λοίμωξη από τον ιό της γρίπης με συμπτώματα, όπως κόπωση, ρίγη, πονόλαιμο, πόνο στις αρθρώσεις ή στους μυς, πυρετό
- Αίσθημα πίεσης ή πόνου στα μάγουλα και στο μέτωπο (παραρρινοκολπίτιδα)
- Πονοκέφαλος
- Διάρροια
- Οσφυαλγία
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων
- Βήχας

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Δερματοφυτία, μια μυκητιασική λοίμωξη του δέρματος (τριχοφυτία ποικιλόχρους)
- Ζάλη
- Σοβαρός πονοκέφαλος που συχνά συνοδεύεται από ναυτία, έμετο και ευαισθησία στο φως (ημικρανία)
- Χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα (λεμφοκυττάρων, λευκοκυττάρων)
- Αδυναμία
- Κνησμός, ερυθρό εξάνθημα με αίσθημα καύσου (έκζεμα)
- Κνησμός
- Αυξημένα επίπεδα λιπιδίων (τριγλυκεριδίων) στο αίμα
- Τριχόπτωση
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Κατάθλιψη
- Θαμπή όραση (βλ. ακόμη την παράγραφο για το οίδημα της ωχράς κηλίδας «Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι ή να γίνουν σοβαρές»)
- Υπέρταση (το Gilenya μπορεί να προκαλέσει ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης)

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Χαμηλά επίπεδα ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλων) στο αίμα
- Καταθλιπτική διάθεση
- Ναυτία

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- Διαταραχές των αιμοφόρων αγγείων
- Διαταραχές του νευρικού συστήματος
- Καρκίνος του λεμφικού συστήματος (λέμφωμα)

**Μη γνωστές** (η συχνότητά τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Περιφερικό οίδημα

Εάν οποιοδήποτε από αυτά σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε το γιατρό σας**.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσεται το Gilenya**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φύλλο αλουμινίου της κυψέλης μετά το «ΛΗΞΗ»/«EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μη χρησιμοποιείτε καμία συσκευασία που είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημεία φθοράς.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Gilenya**

- Η δραστική ουσία είναι η φινγκολιμόδη. Κάθε καψάκιο περιέχει 0,5 mg φινγκολιμόδης (ως υδροχλωρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
Πυρήνας καψακίου: μαγνήσιο στεατικό, μαννιτόλη  
Περίβλημα του καψακίου: σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), διοξείδιο του τιτανίου (E171), ζελατίνη  
Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας (E904), αφυδατωμένη αλκοόλη, ισοπροπυλική αλκοόλη, βουτυλική αλκοόλη, προπυλενογλυκόλη, κεκαθαρισμένο ύδωρ, αμμωνίας πυκνής διάλυμα, καλίου υδροξείδιο, σιδήρου υδροξείδιο μαύρο (E172), σιδήρου υδροξείδιο κίτρινο (E172), διοξείδιο του τιτανίου (E171), διμεθικόνη

#### **Εμφάνιση του Gilenya και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα σκληρά καψάκια Gilenya 0,5 mg έχουν λευκό αδιαφανές σώμα και ανοικτό κίτρινο αδιαφανές κέλυφος. Το «FTY0.5mg» είναι αποτυπωμένο στο κέλυφος με μαύρο μελάνι και δύο λωρίδες είναι αποτυπωμένες στο σώμα με κίτρινο μελάνι.

Το Gilenya διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 7, 28 ή 98 καψάκια, σε πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 84 καψάκια (3 συσκευασίες των 28 καψακίων). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

**Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Ηνωμένο Βασίλειο

**Παραγωγός**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

### **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την φινγκολιμόδη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

305 περιπτώσεις θρομβοπενίας (180 σοβαρές και 125 όχι σοβαρές) αναφέρθηκαν αθροιστικά και 80 περιπτώσεις (41 σοβαρές και 39 όχι σοβαρές) κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς. Μεταξύ των 180 σοβαρών περιπτώσεων θρομβοπενίας αθροιστικά ο ΚΑΚ κατέγραψε 31 Βαθμού 4 μεταξύ των περιπτώσεων για τις οποίες αναφέρεται η εργαστηριακή τιμή. 24 περιπτώσεις θετικής αποπρόκλησης αναφέρθηκαν αθροιστικά μεταξύ των οποίων 5 νέες περιπτώσεις στην παρούσα περίοδο ΕΠΠΑ. 4 περιπτώσεις επαναπρόκλησης αναφέρθηκαν αθροιστικά.

3 περιπτώσεις σαρκώματος Karosi αναφέρθηκαν αθροιστικά 16 μήνες, 15 μήνες και 3,5 χρόνια μετά την έναρξη της φινγκολιμόδης. Μια άλλη περίπτωση αναφέρθηκε επίσης κατά την βιβλιογραφική αξιολόγηση μετά την Καταληκτική Ημερομηνία της παρούσας ΕΠΠΑ για την θεραπεία με φινγκολιμόδη. Και οι 4 περιπτώσεις επιβεβαιώθηκαν με βιοψία και παρατηρήθηκαν σε διάστημα >1 έτος (16 μήνες, 15 μήνες, 3,5 έτη και 4 έτη) μετά την έναρξη της φινγκολιμόδης, χωρίς ιστορικό ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, HIV αρνητικός οολογικός έλεγχος. Σε αυτές τις 4 περιπτώσεις δεν υπάρχει άλλη καταγεγραμμένη αιτιολογία η οποία να εξηγεί το σάρκωμα Karosi εκτός της έκθεσης στην φινγκολιμόδη. Ακόμη και αν ο χρόνος έως την έναρξη είναι σύντομος, η χρονολογία είναι συμβατή με συσχέτιση μεταξύ του σαρκώματος Karosi και της θεραπείας με φινγκολιμόδη. Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να διαθέτουν αυτή την πληροφορία ώστε να παρακολουθούν σωστά τον ασθενή υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη. Οι 4 περιπτώσεις σαρκώματος Karosi αντιπροσωπεύουν ήδη ένα σήμα και το σάρκωμα Karosi θα πρέπει να προστεθεί στην ΠΧΠ.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στην αναθεωρημένη ΕΠΠΑ, η PRAC έκρινε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φινγκολιμόδη είναι απαραίτητες.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

### **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την φινγκολιμόδη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) φινγκολιμόδη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.