

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gilenya 0,25 mg cietās kapsulas

Gilenya 0,5 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Gilenya 0,25 mg cietās kapsulas

Katra 0,25 mg cietā kapsula satur 0,25 mg fingolimoda (*fingolimodum*) (hidrohlorīda formā).

Gilenya 0,5 mg cietās kapsulas

Katra 0,5 mg cietā kapsula satur 0,5 mg fingolimoda (*fingolimodum*) (hidrohlorīda formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

Gilenya 0,25 mg cietās kapsulas

16 mm kapsula ar ziloņkaula krāsas, necaurspīdīgu vāciņu un korpusu; uz vāciņa melns radiāls uzraksts "FTY 0.25 mg" un uz korpusa melna radiāla josla.

Gilenya 0,5 mg cietās kapsulas

16 mm kapsula ar koši dzeltenu, necaurspīdīgu vāciņu un baltu, necaurspīdīgu korpusu; uz vāciņa ar melnu tinti uzraksts „FTY 0.5 mg”, bet uz korpusa ar dzeltenu tinti uzdrukātas divas radiālas joslas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Gilenya ir indicēts lietošanai kā atsevišķs, slimību modificējošs ārstēšanas līdzeklis ļoti aktīvas recidivējošas-remitējošas multiplās sklerozes gadījumos, šādām pieaugušo pacientu un pediatriko pacientu, kuri vecāki par 10 gadiem, grupām:

- pacientiem ar ļoti aktīvu slimību, neskatoties uz pilnīgu un adekvāti veiktu ārstēšanas kursu ar vismaz vienu slimību modificējošu ārstēšanas līdzekli (izņēmumus un informāciju par izskalošanas periodiem skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā);

vai

- pacientiem, kuriem strauji attīstās smaga, recidivējoši-remitējoša multiplā skleroze, kas definēta kā 2 vai vairāki invaliditāti izraisīti uzliesmojumi viena gada laikā, un kuriem ir 1 vai vairāki gadolīniju uzkrājošie bojājumi smadzeņu magnētiskās rezonanses izmeklējumā, vai arī būtiska T2 bojājumu palielināšanās salīdzinājumā ar iepriekšējās magnētiskās rezonanses izmeklējuma rezultātu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze multiplās sklerozes ārstēšanā.

Devas

Pieaugušajiem ieteicamā Gilenya deva ir viena 0,5 mg kapsula iekšķīgi vienu reizi dienā.

Pediatriem pacientiem (10 gadus veciem un vecākiem) ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas:

- pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 40 kg: viena 0,25 mg kapsula iekšķīgi vienu reizi dienā.
- pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu > 40 kg: viena 0,5 mg kapsula iekšķīgi vienu reizi dienā.

Pediatriem pacientiem, kuri sāk lietot 0,25 mg kapsulas un pēc tam sasniedz stabilu ķermeņa masu virs 40 kg, jāpāriet uz 0,5 mg kapsulām.

Pārejot no dienas devas 0,25 mg uz 0,5 mg, ieteicams atkārtot pirmās devas uzraudzību, tāpat kā uzsākot ārstēšanu.

Gilenya var lietot maltītes laikā vai tukšā dūšā.

Kapsulas vienmēr ir jānorij veselas, neatverot tās.

Ir ieteicama tāda pati pirmās devas lietošanas uzraudzība kā terapijas sākumā, ja ārstēšana tika pārtraukta:

- 1 vai vairākas dienas pirmo 2 ārstēšanas nedēļu laikā;
- vairāk nekā 7 dienas 3. un 4. ārstēšanas nedēļas laikā;
- vairāk nekā 2 nedēļas pēc viena ārstēšanas mēneša.

Ja ārstēšana tika pārtraukta uz īsāku laiku nekā augstāk minēts, terapija jāturpina ar nākamo devu, kā plānots (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pacientiem vecākiem par 65 gadiem lietojot Gilenya jāievēro piesardzība, jo nav pietiekami daudz datu par tā lietošanas drošumu un efektivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pivotālos pētījumos Gilenya nav pētīta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un multiplo sklerozi. Pamatojoties uz klīniskās farmakoloģijas pētījumiem, pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) Gilenya nedrīkst lietot (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lai arī pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama, uzsākot ārstēšanu šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatrikā populācija

Gilenya drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, jaunākiem par 10 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Par bērniem vecumā no 10 līdz 12 gadiem pieejami ļoti ierobežoti dati (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

- Imūndeficīta sindroms.
- Pacienti ar palielinātu oportūnistisko infekciju risku, tai skaitā pacienti ar nomāktu imunitāti (tai skaitā pacienti, kuri šobrīd saņem imūnsupresīvu ārstēšanu, vai tie, kuriem imunitātes nomākums radies pēc iepriekšējas ārstēšanas).
- Smagas aktīvas infekcijas, aktīvas hroniskas infekcijas (hepatīts, tuberkuloze).
- Aktīvs ļaundabīgs audzējs.
- Smagi aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*).
- Pacienti ar miokarda infarktu (MI) iepriekšējo 6 mēnešu laikā, nestabilu stenokardiju, insultu/pārejošiem išēmiskiem traucējumiem, dekompensētu sirds mazspēju (nepieciešama ārstēšana stacionārā), vai III/IV klases sirds mazspēju [pēc Ņujorkas Sirds Asociācijas (New York Heart Association - NYHA) klasifikācijas] (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti ar smagām sirds aritmijām, kuru gadījumā nepieciešama ārstēšana ar Ia vai III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti ar *Mobitz* II tipa otrās pakāpes vai trešās pakāpes atrioventrikulāro (AV) blokādi, vai sinusa mezgla vājuma sindromu, ja nav sirds stimulators (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti ar sākotnējo QT intervālu ≥ 500 msek (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, nelietojot efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Bradīaritmija

Gilena terapijas sākšana izraisa pārejošu sirdsdarbības ātruma samazināšanos un var būt saistīta arī ar atrioventrikulārās vadīšanas kavēšanu, tai skaitā ar pārejošiem, spontāni izzudušiem pilnas atrioventrikulārās (AV) blokādes gadījumiem (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Pēc pirmās devas lietošanas sirdsdarbības ātrums sāk samazināties vienas stundas laikā, un maksimālais samazinājums ir 6 stundu laikā. Šis efekts pēc devas lietošanas saglabājas nākamajās dienās, lai gan parasti tas izpaužas vieglākā formā, un parasti izzūd nākamo nedēļu laikā. Turpinot zāļu lietošanu, vidējais sirdsdarbības ātrums atjaunojas tuvu sākotnējam līmenim viena mēneša laikā. Tomēr individuāliem pacientiem sirdsdarbības ātrums var neatjaunoties līdz sākotnējam līmenim līdz pirmā mēneša beigām. Vadīšanas traucējumi parasti ir pārejoši un asimptomātiski. To gadījumā terapija parasti nav nepieciešama, un tie izzūd terapijas pirmo 24 stundu laikā. Ja nepieciešams, sirdsdarbības ātruma samazināšanos, ko izraisa fingolimods var novērst parenterāli lietojot atropīnu vai izoprenalīnu.

Visiem pacientiem ir jāveic EKG un asinsspiediena mērījumi pirms un 6 stundas pēc pirmās Gilena devas. Visi pacienti 6 stundas jānovēro, vai neattīstās ar bradīkardiju saistīti simptomi ar sirdsdarbības ātruma un asinsspiediena mērījumiem ik pēc stundas. Ir ieteicama nepārtraukta (reālā laika) EKG uzraudzība šo 6 stundu laikā.

Pacientam pārejot no 0,25 mg uz 0,5 mg dienas devu, ieteicams ievērot tādas pašas piesardzības pasākumus kā pēc pirmās devas.

Ja pēc devas lietošanas rodas ar bradīaritmiju saistīti simptomi, pēc vajadzības jāsāk atbilstoša aprūpe un pacienti jānovēro, līdz simptomi izzuši. Ja pacientam ir nepieciešama farmakoloģiska iejaukšanās uzraudzības laikā pēc pirmās devas, jāuzsāk uzraudzība arī uz nakti (nakts laikā) medicīnas iestādē, un pēc otrās Gilena devas lietošanas jāatkārto tāda pati uzraudzība kā pēc pirmās devas.

Ja sirdsdarbības ātrums 6. stundā ir zemākais pēc pirmās devas lietošanas (pieņemot, ka maksimālais farmakodinamiskais efekts uz sirdi var būt vēl nav izpaudies), jāpagarina uzraudzība par vismaz 2 stundām un līdz brīdim, kamēr sirdsdarbības ātrums palielinās. Papildus, ja pēc 6 stundām sirdsdarbības ātrums ir <45 sitieni minūtē pieaugušajiem, <55 sitieni minūtē 12 gadus veciem un vecākiem pediatriem pacientiem, vai <60 sitieni minūtē pediatriem pacientiem vecumā no 10 līdz 12 gadiem, vai EKG rāda pirmreizējo otrās vai lielākas pakāpes AV blokādi, vai tā rāda, ka QT intervāls ir ≥ 500 msek, jāpagarina uzraudzība (uzraudzība vismaz vienu nakti) līdz tam brīdim, kamēr simptomi izzūd. Ja jebkurā laikā rodas trešās pakāpes AV blokāde, tad arī jāpagarina uzraudzība (uzraudzība vismaz vienu nakti).

Gilena lietošanas atkārtota atsākšana var ietekmēt sirdsdarbības ātrumu un atrioventrikulāro vadīšanu, kas ir atkarīga no pārtraukuma ilguma un laika, kopš ārstēšanas uzsākšanas ar Gilena. Ir ieteicama tāda pati pirmās devas lietošanas uzraudzība kā terapijas sākumā, ja ārstēšana tika pārtraukta:

- 1 vai vairākas dienas pirmo 2 ārstēšanas nedēļu laikā;
- vairāk nekā 7 dienas 3. un 4. ārstēšanas nedēļas laikā;
- vairāk nekā 2 nedēļas pēc viena ārstēšanas mēneša.

Ja ārstēšana tika pārtraukta uz īsāku laiku nekā augstāk minēts, terapija jāturpina ar nākamo devu, kā plānots.

Ļoti retos gadījumos ziņots par T-viļņa inversiju pieaugušajiem pacientiem, kuri ārstēti ar fingoimodu. T-viļņa inversijas gadījumā, ārstam jāpārlicinās, ka nav saistītas miokarda išēmijas pazīmes vai simptomi. Ja ir aizdomas par miokarda išēmiju, ir ieteicama kardiologa konsultācija.

Sakarā ar nopietnu ritma traucējumu vai nozīmīgas bradikardijas risku Gilena nedrīkst lietot pacientiem ar sinuatriālo sirds blokādi, ar simptomātisku bradikardiju anamnēzē, atkārtotu sinkopi vai sirds apstāšanos, vai pacientiem ar nozīmīgu QT intervāla pagarināšanos (QTc >470 msek [pieaugušām sievietēm], QTc >460 msek [sieviešu dzimuma pediatrikām pacientēm] vai >450 msek [pieaugušiem un pediatriem vīriešu dzimuma pacientiem]), nekontrolētu hipertensiju vai nozīmīgu miega apnoju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu). Minētiem pacientiem ārstēšanu ar Gilena var apsvērt tikai tad, ja sagaidāmais ieguvums pārsniedz iespējamo risku, un ir kardiologa konsultācija pirms ārstēšanas uzsākšanas, lai noteiktu vispiemērotāko uzraudzību. Ir ieteicama uzraudzības pagarināšana vismaz uz vienu nakti, uzsākot ārstēšanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Gilena lietošana nav pēfīta pacientiem ar aritmiju, kuras gadījumā nepieciešama terapija ar Ia klases (piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu) vai III klases (piemēram, amiodaronu, sotalolu) antiaritmiskajiem līdzekļiem. Ia un III klases antiaritmisko līdzekļu lietošana pacientiem ar bradikardiju tiek saistīta ar *torsades de pointes* gadījumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ir ierobežota pieredze ar Gilena, lietojot to pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem terapiju ar bēta blokatoriem, sirdsdarbības-ātrumu-samazinošiem kalcija kanālu blokatoriem (tādiem kā verapamils vai diltiazēms), vai citām vielām, kuras var samazināt sirdsdarbības ātrumu (piemēram, ivabradīns, digoksīns, antiholīnesterāzes līdzekļi vai pilokarpīns). Tā kā ārstēšanas uzsākšana ar Gilena arī ir saistīta ar sirdsdarbības ātruma samazināšanos (skatīt arī 4.8. apakšpunktā „Bradīaritmija”), vienlaicīga šo vielu lietošana ārstēšanas uzsākšanas ar Gilena laikā var būt saistīta ar smagu bradikardiju un sirds blokādi. Iespējamās aditīvas iedarbības uz sirdsdarbības ātrumu dēļ, ārstēšanu ar Gilena nedrīkst uzsākt pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto šīs vielas (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Minētiem pacientiem ārstēšanu ar Gilena var apsvērt tikai tad, ja sagaidāmais ieguvums pārsniedz iespējamo risku. Ja tiek apsvērtā ārstēšana ar Gilena, ir nepieciešama kardiologa konsultācija par pāriešanu uz sirdsdarbības ātrumu nesamazinošām zālēm pirms ārstēšanas uzsākšanas. Ja nav iespējams pārtraukt sirdsdarbības ātrumu samazinošu zāļu lietošanu, ir nepieciešama kardiologa konsultācija, lai noteiktu vispiemērotāko uzraudzību pēc pirmās devas lietošanas, ir ieteicama uzraudzības pagarināšana vismaz uz vienu nakti (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

QT intervāls

Pētot fingolimoda 1,25 vai 2,5 mg devu ietekmi uz QT intervālu zāļu koncentrācijas līdzsvara stāvoklī, kad vēl arvien bija tā negatīvā hronotropā ietekme, tika atklāts, ka fingolimoda lietošana izraisīja QTcI pagarinājumu un 90% TI augšējā robeža bija $\leq 13,0$ ms. Fingolimoda un QTcI pagarinājuma saistība nav atkarīga no devas vai kopējās iedarbības. Ne pēc absolūtās vērtības, ne pēc pārmaiņas, salīdzinot ar QTcI vērtību pirms terapijas sākšanas, nav pastāvīga signāla par biežāku QTcI robežvērtību rašanos, kas būtu saistīta ar fingolimoda lietošanu.

Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma. Multiplās sklerozes pētījumos nenovēroja klīniski būtisku QTc intervāla pagarināšanos, bet klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar QT intervāla pagarināšanos.

Pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipokaliēmiju vai iedzimtu QT intervāla pagarināšanos, jāizvairās no zāļu, kas var izraisīt QTc intervāla pagarināšanos, lietošanas.

Imūnsistēmu nomācoša ietekme

Fingolimodam piemīt imūnsistēmu nomācoša ietekme, kas pacientus disponē infekciju riskam, tostarp oportunistiskām infekcijām, kas var būt letālas, un palielina limfomu un citu ļaundabīgu, galvenokārt ādas, veidojumu rašanās risku. Ārstiem uzmanīgi jānovēro pacienti, īpaši tie, kuriem ir vienlaikus esošas slimības vai zināmi faktori, piemēram, iepriekš veikta imūnsupresīva terapija. Ja rodas aizdomas par risku, ārstam jāapsver terapijas pārtraukšana katrā gadījumā atsevišķi (skatīt arī 4.4. apakšpunktā "Infekcijas" un "Ādas jaunveidojumi" un 4.8. apakšpunktā "Limfomas").

Infekcijas

Gilenya galvenā farmakodinamiskā ietekme ir devas atkarīga perifēro limfocītu skaita samazināšana līdz 20-30% no to daudzuma pirms terapijas uzsākšanas. Tas saistīts ar atgriezenisku limfocītu aizturēšanu limfātiskajos audos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas ar Gilenya uzsākšanas jābūt pieejamiem nesen (piemēram, pēdējo 6 mēnešu laikā vai pēc iepriekšējās terapijas pārtraukšanas) veiktas pilnas asinsainas kontroles rezultātiem. Ieteicams regulāri veikt pilnu asinsainas kontroli ārstēšanas laikā 3. mēnesī un vismaz vienu reizi gadā pēc tam un infekcijas simptomu gadījumā. Ja apstiprināts absolūtais limfocītu skaits $< 0,2 \times 10^9/l$, ārstēšana jāpārtrauc līdz rādītāja normalizācijai, jo klīniskajos pētījumos pacientiem ar absolūto limfocītu skaitu $< 0,2 \times 10^9/l$ ārstēšana ar fingolimodu tika pārtraukta.

Gilenya lietošanas uzsākšana jāatliek pacientiem ar smagas pakāpes aktīvu infekciju līdz infekcijas izzušanai.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Gilenya nepieciešams novērtēt pacientu imunitāti pret *varicella* vīrusu (vējbakām). Pirms Gilenya lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuriem anamnēzē nav veselības aprūpes speciālista apstiprināts vējbaku saslimšanas gadījums, vai nav dokumentēts pilns vakcinācijas kurss pret vējbakām, ieteicams noteikt antivielas pret *varicella zoster* vīrusu. Pirms terapijas uzsākšanas ar Gilenya pacientiem, kuriem antivielu testā iegūts negatīvs rezultāts, ir ieteicams veikt pilno vakcinācijas kursu pret vējbakām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Gilenya lietošanas uzsākšana jāatliek par 1 mēnesi, lai vakcinācija iedarbotos pilnībā.

Gilenya iedarbība uz imūno sistēmu var palielināt infekciju, tai skaitā oportunistisku infekciju risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem terapijas laikā attīstās infekcijas simptomi, jāizmanto efektīvas diagnozes noteikšanas un terapijas stratēģijas. Izvērtējot pacientu ar aizdomām par iespējami nopietnu infekciju, jāapsver nosūtīšana pie ārsta ar pieredzi infekciju ārstēšanā. Gilenya lietojošiem pacientiem jānorāda, ka terapijas laikā viņiem par infekcijas simptomiem nekavējoties jāinformē savs ārsts.

Ja pacientam rodas nopietna infekcija, jāapsver Gilenya lietošanas pārtraukšana, un pirms terapijas atsākšanas jāveic ieguvuma un riska analīze.

Pēcregistrācijas periodā pēc aptuveni 2-3 gadus ilgas ārstēšanas (kaut arī tieša cēloņsakarība ar ārstēšanas ilgumu nav zināma) ziņots par kriptokoku izraisītiem meningīta (sēnīšu infekcija), dažos gadījumos letāliem, gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir kriptokoku izraisīta meningīta simptomi un pazīmes (piemēram, galvassāpes ar psihiskā stāvokļa izmaiņām – apjukumu, halucinācijām un/vai personības izmaiņām), nekavējoties jāveic diagnostiska izmeklēšana. Ja tiek diagnosticēts kriptokoku izraisīts meningīts, fingolimoda lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Ja fingolimoda lietošanas atsākšana ir pamatota, nepieciešama daudznozaru ārstu konsultācija (piemēram, infekcijas slimību speciālista).

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Fingolimoda terapijas laikā ziņots par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju.

PML ir oportūnistiska infekcija, kuru izraisa Džona Kaningema vīruss (*John Cunningham virus*, JCV), un tā var būt letāla vai izraisīt smagu invaliditāti. PML gadījumi radās pēc aptuveni 2-3 gadus ilgas ārstēšanas monoterapijā pacientiem, kuri iepriekš natalizumabu nav lietojuši (kaut arī tieša cēloņsakarība ar ārstēšanas ilgumu nav zināma). Papildu PML gadījumi radās pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar natalizumabu (zināma saistība ar PML). PML var attīstīties vienīgi tad, ja pacientam ir JCV infekcija. Ja tiek veikts JCV izmeklējums, ir jāņem vērā, ka limfopēnijas ietekme uz antivielu pret JCV izmeklējumu rezultātu precizitāti nav pētīta ar fingolimodu ārstētiem pacientiem. Jāatzīmē arī, ka nekonstatējot JCV antivielu klātbūtni, nevar izslēgt turpmāku šīs infekcijas iespējamību. Pirms uzsākt ārstēšanu ar fingolimodu, ir jābūt pieejamam sākotnējam (parasti 3 iepriekšējo mēnešu laikā) magnētiskās rezonanses izmeklējumam (MRI), ko izmantot salīdzināšanai ar turpmāko MRI rezultātiem. Regulāros (atbilstoši vietējām klīniskajām vadlīnijām un rekomendācijām) MRI ārstiem jāpievērš uzmanība bojājumiem, kas varētu liecināt par PML. Pacientiem, kuriem ir paaugstināts PML risks, MRI var uzskatīt par pastiprinātas uzraudzības sastāvdaļu. Ja rodas aizdomas par PML, diagnozes precizēšanai nekavējoties jāveic MRI un jāpārtrauc ārstēšana ar fingolimodu, līdz tiek izslēgta PML.

Pēcregistrācijas periodā ziņots par cilvēka papilomas vīrusa (HPV) infekciju, tai skaitā papilomu, displāziju, kārpām un ar HPV saistītu vēzi fingolimoda terapijas laikā. Sakarā ar fingolimoda imūnsistēmu nomācošo ietekmi, pirms fingolimoda lietošanas jāapsver vakcinācija pret HPV, ņemot vērā vakcinācijas ieteikumus. Vēža skrīnings, ieskaitot Pap (*Papanicolaou*) testu, ir ieteicams saskaņā ar standarta aprūpi.

Fingolimoda izvadīšanai pēc terapijas pārtraukšanas nepieciešams līdz divus mēnešus ilgs laiks, tādēļ šai laikā jāturpina infekcijas uzraudzība. Pacientiem jānorāda, ka, ja divu mēnešu laikā pēc terapijas beigām viņam attīstās infekcijas simptomi, par to ir jāinformē savs ārsts.

Makulas tūska

Par makulas tūska ar redzes simptomiem vai bez tiem ziņots 0,5% fingolimoda 0,5 mg lietojošu pacientu, un tā radusies galvenokārt terapijas pirmo 3-4 mēnešu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ 3-4 mēnešus pēc terapijas sākšanas ieteicams veikt oftalmoloģisku izmeklēšanu. Ja terapijas laikā pacienti ziņo par redzes traucējumiem, jāveic acs dibena, tai skaitā makulas, izmeklēšana.

Palielināts makulas tūskas risks ir pacientiem, kuriem anamnēzē ir uveīts, kā arī cukura diabēta slimniekiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Gilenya lietošana nav pētīta multiplās sklerozes slimniekiem ar cukura diabētu. Multiplās sklerozes slimniekiem ar cukura diabētu vai uveītu anamnēzē pirms terapijas sākšanas ieteicams veikt oftalmoloģisku izmeklēšanu un kontroles izmeklējumus terapijas laikā.

Gilenya lietošanas turpināšana pacientiem ar makulas tūska nav tikusi vērtēta. Ja pacientam attīstās makulas tūska, Gilenya lietošanu ieteicams pārtraukt. Pēc makulas tūskas izzušanas lēmumu par terapijas ar Gilenya atsākšanu jāpieņem, ievērojot iespējamo ieguvumu un risku katram pacientam.

Aknu darbība

Ziņots par paaugstinātu aknu enzīmu, it īpaši alanīna aminotransferāžu (AlAT), gamma glutamiltransferāžu (GGT) un aspartāta transamināžu (AST), līmeni ar Gilenya ārstētiem multiplās sklerozes pacientiem. Klīniskos pētījumos 8,0% pieaugušo pacientu, kas lietoja fingolimodu 0,5 mg, salīdzinot ar 1,9% placebo lietojošo pacientu, AlAT līmenis paaugstinājās 3 un vairāk reizes, pārsniedzot normas augšējo robežu (NĀR). 1,8% fingolimodu lietojošo pacientu un 0,9% placebo lietojošo pacientu aknu transamināžu līmenis paaugstinājās 5 un vairāk reizes, pārsniedzot NĀR. Klīniskajos pētījumos fingolimoda lietošana tika pārtraukta tad, ja līmenis paaugstinājās vairāk nekā 5 reizes, pārsniedzot NĀR. Dažiem pacientiem pēc ārstēšanas atsākšanas novēroja aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās recidīvus, kas norāda uz saistību ar fingolimoda lietošanu. Klīniskos pētījumos transamināžu līmeņa paaugstināšanās gadījumi radās visā ārstēšanas periodā garumā, kaut arī lielākā daļa – pirmo 12 mēnešu laikā. Pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas aknu transamināžu līmenis serumā normalizējās 2 mēnešu laikā.

Gilenya lietošana nav pētīta pacientiem, kuriem pirms terapijas diagnosticēja smagu aknu bojājumus (C klase pēc *Child-Pugh*), tādēļ šiem pacientiem zāles lietot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Saistībā ar fingolimoda imūnsupresīvo iedarbību, pacientiem ar aktīvu vīrusu hepatītu ārstēšanas uzsākšana jāatliek līdz hepatīta izzušanai.

Pirms ārstēšanas ar Gilenya uzsākšanas jābūt pieejamiem neseniem (vismaz pēdējo 6 mēnešu laikā veiktu analīžu) aknu transamināžu un bilirubīna līmeņa rādītājiem. Ja nav novēroti klīniskie simptomi, ārstēšanas laikā 1., 3., 6., 9. un 12. mēnesī un periodiski pēc tam jākontrolē aknu transamināžu līmenis. Ja aknu transamināžu līmenis paaugstinās 5 un vairāk reizes, pārsniedzot NĀR, pārbaudes jāveic biežāk, nosakot arī bilirubīna un sārmainās fosfatāzes (ALP) līmeni serumā. Ja atkārtotās pārbaudēs apstiprinās aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās 5 un vairāk reizes, pārsniedzot NĀR, ārstēšana ar Gilenya jāpārtrauc un to drīkst atsākt vienīgi pēc aknu transamināžu līmeņa normalizēšanās.

Pacientiem, kuriem attīstās simptomi, kas liecina par aknu disfunkciju, piemēram, neizskaidrojamas izcelsmes slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, nespēks, anoreksija vai dzelte un/vai tumšs urīns, jānosaka aknu enzīmu līmenis, un, ja pierādīti būtiski aknu bojājumi (piemēram, aknu transamināžu līmenis 5 reizes pārsniedz NĀR un/vai konstatēta bilirubīna līmeņa serumā paaugstināšanās), Gilenya lietošana jāpārtrauc. Ārstēšanas atsākšana būs atkarīga no tā, vai tiks vai netiks noteikti citi aknu bojājumu cēloņi un ieguvuma pacientam no ārstēšanas atsākšanas, salīdzinot ar iespējamo aknu bojājumu risku.

Lai gan nav datu, ka pacientiem ar diagnosticētu aknu slimību Gilenya lietošanas laikā būtu palielināts aknu funkcionālo rādītāju paaugstināšanās risks, lietojot Gilenya pacientiem ar smagu aknu slimību anamnēzē, jāievēro piesardzība.

Mijiedarbība ar seroloģiskiem izmeklējumiem

Tā kā fingolimods samazina limfocītu skaitu asinīs, jo notiek to izkliede sekundārajos limfātiskajos orgānos, Gilenya lietotājiem limfocītu apakšpopulāciju noteikšanai nevar izmantot limfocītu skaitu perifērajās asinīs. Laboratoriskiem izmeklējumiem, kuros tiek izmantotas asinīs esošās mononukleārās šūnas, nepieciešams lielāks asins tilpums, jo samazinās asinīs esošo limfocītu skaits.

Ietekme uz asinsspiedienu

Pacienti ar hipertensiju, ko nevarēja kontrolēt ar zālēm, tika izslēgti no pirms-reģistrācijas klīniskajiem pētījumiem, tādēļ pacientiem ar hipertensiju, ko nevar kontrolēt ar zālēm, jāpievērš pastiprināta uzmanība.

MS klīniskajos pētījumos, pacientiem, kuri lietoja fingolimodu 0,5 mg, aptuveni 1 mēnesi pēc ārstēšanas uzsākšanas sistoliskais asinsspiediens paaugstinājās vidēji par 3 mm Hg un diastoliskais

asinsspiediens paaugstinājās vidēji par 1 mm Hg, un tie saglabājās nemainīgi visu ārstēšanas laiku. Divus gadus ilgā placebo kontrolētā pētījumā, par hipertensiju kā nevēlamu blakusparādību ziņoja 6,5% pacientu fingolimoda 0,5 mg grupā un 3,3% pacientu placebo grupā. Tādēļ ārstēšanas laikā ar Gilenya regulāri jākontrolē asinsspiediens.

Ietekme uz elpošanas sistēmu

Terapijas ar Gilenya laikā, sākot no 1. mēneša, tika novērots neliels devas atkarīgs forsētas izelpas tilpuma (*forced expiratory volume*; FEV₁) un oglekļa monoksīda difūzijas kapacitātes (*diffusion capacity for carbon monoxide*; DLCO) mazinājums, kas turpmāk bija stabils. Piesardzība jāievēro, lietojot Gilenya pacientiem ar smagu plaušu slimību, plaušu fibrozi un hronisku obstruktīvu plaušu slimību (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Atgriezeniskais mugurējās encefalopātijas sindroms

Ziņots par retiem atgriezeniskā mugurējās encefalopātijas sindroma (*posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*) gadījumiem, lietojot 0,5 mg devu klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ziņots par sekojošiem simptomiem: pēkšņas stipras galvassāpes, slikta dūša, vemšana, psihiskā stāvokļa izmaiņas, redzes traucējumi un krampji. *PRES* simptomi parasti ir atgriezeniski, tomēr var tālāk attīstīties līdz išēmiskam insultam vai cerebrālajai hemorāģijai. Aizkavēta diagnoze un ārstēšana var novest līdz paliekošām neiroloģiskām komplikācijām. Ja ir aizdomas par *PRES*, jāpārtrauc Gilenya lietošana.

Iepriekšēja ārstēšana ar imūnsistēmu nomācošiem vai imūnmodulējošiem līdzekļiem

Netika veikti pētījumi ar mērķi novērtēt Gilenya efektivitāti un drošumu, veicot terapijas maiņu no ārstēšanas ar teriflunomīdu, dimetilfumarātu vai alemtuzumabu uz ārstēšanu ar Gilenya. Pacientiem, veicot terapijas maiņu no ārstēšanas ar slimību modificējošu ārstēšanas līdzekli uz ārstēšanu ar Gilenya, jāņem vērā citu ārstēšanas līdzekļu eliminācijas pusperiodi un darbības mehānismi, lai novērstu papildus iedarbību uz imūnsistēmu, un tajā pašā laikā samazinātu slimības reaktivācijas risku. Ieteicams veikt pilnu asinsainas kontroli pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Gilenya, lai nodrošinātu, ka iepriekšējās terapijas radītā imūnā iedarbība (piemēram, citopēnija) ir beigusies.

Parasti ārstēšanu ar Gilenya var uzsākt uzreiz pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar interferonu vai glatiramera acetātu.

Pēc ārstēšanas ar dimetilfumarātu izskalošanas periodam jābūt pietiekamam, lai pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Gilenya pilna asinsaina būtu normas robežās.

Saistībā ar natalizumaba ilgo eliminācijas pusperiodu, parasti eliminācija ilgst līdz pat 2-3 mēnešiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Teriflunomīds arī tiek lēni izvadīts no plazmas. Bez paātrinātas eliminācijas procedūras plazmas attīrīšana no teriflunomīda var aizņemt no pāris mēnešiem līdz pat 2 gadiem. Teriflunomīda zāļu aprakstā aprakstītā paātrināta eliminācijas procedūra ir ieteicama, vai arī izskalošanas periodam jābūt ne īsākam par 3,5 mēnešiem. Jāievēro piesardzība saistībā ar kumulatīvu imūno iedarbību, veicot terapijas maiņu no ārstēšanas ar natalizumabu vai teriflunomīdu uz ārstēšanu ar Gilenya.

Alemtuzumabam piemīt izteikta un ilgstoša imūnsupresīva iedarbība. Tā kā šīs iedarbības faktiskais ilgums nav zināms, nav ieteicams uzsākt ārstēšanu ar Gilenya pēc alemtuzumaba lietošanas, ja, vienīgi, šādas terapijas ieguvumi būtiski atsver riskus individuālajam pacientam.

Lēmums par ilgstošu vienlaikus ārstēšanu ar kortikosteroīdiem jāpieņem tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas.

Vienlaikus lietošana ar spēcīgiem CYP450 induktoriem

Jāievēro piesardzība, lietojot fingolimoda un spēcīgu CYP450 induktoru kombināciju. Nav ieteicama vienlaikus lietošana ar asinszāli (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ādas audzēji

Ir ziņots par bazālo šūnu karcinomu (BŠK) un citiem ādas audzējiem, tostarp ļaundabīgu melanomu, plakanšūnu karcinomu, Kaposi sarkomu un Merķeļa šūnu karcinomu pacientiem, kuri saņēma Gilenya (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāveic ādas bojājumu uzraudzība, kā arī, uzsākot zāļu lietošanu un turpmāk ik pēc 6 līdz 12 mēnešiem, ieteicama ādas medicīniska pārbaude, ņemot vērā ādas klīnisko novērtējumu. Ja tiek konstatēti aizdomīgi ādas bojājumi, pacients jānosūta uz konsultāciju pie dermatologa.

Ņemot vērā ļaundabīgu ādas veidojumu rašanās iespējamo risku, pacienti, kurus ārstē ar fingolimodu, jābrīdina par izvairīšanos no tiešiem saules stariem bez aizsarglīdzekļu lietošanas. Šiem pacientiem nevajadzētu vienlaikus lietot fototerapiju ar UV-B starojumu vai PUVA-fotokīmijterapiju.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Fingolimoda lietošana ir kontraindicēta grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, nelietojot efektīvu kontracepcijas metodi, jo pastāv risks auglim. Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietes reproduktīvā vecumā jāinformē par šo risku auglim, viņām jābūt negatīvam grūtniecības testam un jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un 2 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu un produkta informācijas paketē veselības aprūpes speciālistam sniegto informāciju).

Tumefaktīvi bojājumi

Pēcreģistrācijas periodā ziņoja par retiem tumefaktīvu bojājumu gadījumiem, kas saistīti ar multiplās sklerozes recidīvu. Smagu recidīvu gadījumā jāveic MRI, lai izslēgtu tumefaktīvu bojājumu. Ārstam Gylenia lietošanas pārtraukšana jāizvērtē, balstoties uz katru individuālo gadījumu, ņemot vērā individuālos ieguvumus un riskus.

Slimības aktivitātes atjaunošanās (atsitiena fenomens) pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas

Dažiem pacientiem, kuri pārtrauca lietot fingolimodu, retos gadījumos pēcreģistrācijas periodā novēroja smagu slimības paasinājumu. Tas parasti novērots 12 nedēļu laikā pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas, bet ziņots arī līdz 24 nedēļām pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas. Tādēļ, pārtraucot terapiju ar fingolimodu, jāievēro piesardzība. Ja nepieciešams pārtraukt terapiju ar fingolimodu, jāņem vērā iespējama neparasti spēcīga slimības aktivitātes atjaunošanās un pacienti jānovēro, vai nerodas atbilstošas pazīmes un simptomi, un, ja nepieciešams, jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt zemāk "Terapijas pārtraukšana").

Terapijas pārtraukšana

Ja tiek pieņemts lēmums pārtraukt Gilenya terapiju, pamatojoties uz fingolimoda eliminācijas pusperiodu, jāievēro 6 nedēļu intervāls bez ārstēšanas, lai fingolimods tiktu izvadīts no asinsrites (skatīt 5.2. apakšpunktu). Limfocītu skaits progresējoši atgriežas normālajā līmenī 1-2 mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas vairumam pacientu (skatīt 5.1. apakšpunktu), kaut arī dažiem pacientiem pilnīga atveseļošanās var būt ievērojami ilgāka. Uzsākot citu terapiju šajā laika posmā, turpināsies vienlaikus fingolimoda iedarbība. Imūnsistēmu nomācošo zāļu lietošana drīz pēc Gilenya terapijas pārtraukšanas var radīt aditīvu iedarbību uz imūno sistēmu, tādēļ jāievēro piesardzība.

Pārtraucot fingolimoda terapiju, jāievēro piesardzība arī atsitiena fenomena dēļ (skatīt augstāk "Slimības aktivitātes atjaunošanās (atsitiena fenomens) pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas"). Ja

Gilena lietošanas pārtraukšana ir nepieciešama, pacienti tās laikā jāuzrauga, vai nerodas iespējamās atsitiena fenomena pazīmes.

Pediatriskā populācija

Drošuma profils pediatriem ir līdzīgs pieaugušajiem, un brīdinājumi un piesardzības pasākumi pieaugušajiem attiecas arī uz pediatriem.

Nozīmējot Gilena pediatriem, īpaši svarīgi ievērot:

- Pirmās devas lietošanas laikā jāievēro piesardzība (skatīt "Bradīaritmija" iepriekš). Pacientam pārejot no 0,25 mg uz 0,5 mg dienas devu, ieteicams ievērot tādus pašus piesardzības pasākumus kā pēc pirmās devas.
- Kontrolētā pediatrikā pētījumā D2311 ar fingoimodu ārstētiem pacientiem ziņots par krampju lēkmju, trauksmes, nomākta garastāvokļa un depresijas lielāku incidenci, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar bēta-1a interferonu. Šajā apakšgrupas populācijā jāievēro piesardzība (skatīt "Pediatriskā populācija" 4.8. apakšpunktā).
- Pediatriem, kuri saņēma Gilena, novērots viegls izolēts bilirubīna pieaugums.
- Pirms Gilena terapijas uzsākšanas pediatriem ir ieteicams veikt visu vakcināciju saskaņā ar pašreizējām imunizācijas vadlīnijām (skatīt "Infekcijas" iepriekš).
- Ir pieejami ļoti ierobežoti dati par bērniem vecumā no 10 līdz 12 gadiem, ar ķermeņa masu mazāk par 40 kg vai Tanner stadiju <2 (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Sakarā ar ļoti ierobežotām zināšanām no klīniskā pētījuma, šajās apakšgrupās jāievēro piesardzība.
- Ilgtermiņa drošuma dati pediatrikā populācijā nav pieejami.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Antineoplastiskie, imūnmodulējošie vai imūnsistēmu nomācoši līdzekļi

Antineoplastiskos, imūnmodulējošos vai imūnsistēmu nomācošos līdzekļus nedrīkst lietot kopā ar Gilena, jo pastāv aditīvas iedarbības risks uz imūno sistēmu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, ja pacientam maina terapiju pēc ilgstošas imūno sistēmu ietekmējošu līdzekļu, piemēram, natalizumaba, teriflunomīda vai mitoksantrona, lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos īsa kortikosteroīdu kursa lietošana vienlaikus recidīvu terapijā nebija saistīta ar biežāku infekcijas rašanos.

Vakcinācija

Gilena lietošanas laikā un divus mēnešus pēc terapijas beigām vakcinācija var būt mazāk efektīva. Jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas, jo tās var radīt infekcijas risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Bradīkardiju inducējošas vielas

Pētīta fingoimoda lietošana kopā ar atenololu un diltiazēmu. Kad mijiedarbības pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem fingoimodu lietoja kopā ar atenololu, uzsākot fingoimoda lietošanu, sirdsdarbības ātrums samazinājās par papildus 15%, bet šādas iedarbības nav diltiazēma gadījumā. Nedrīkst uzsākt terapiju ar Gilena pacientiem, kuri lieto bēta blokatorus vai citas vielas, kas var izraisīt sirdsdarbības ātruma samazināšanos, piemēram, Ia un III klases antiaritmiskos līdzekļus, kalcija kanāla blokatorus, (tādus kā verapamils vai diltiazēms), ivabradīnu, digoksīnu, antiholīnesterāzes līdzekļus vai pilokarpīnu, iespējamās aditīvas iedarbības uz sirdsdarbības ātrumu dēļ (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja šādiem pacientiem tiek apsvērta ārstēšana ar Gilena, ir nepieciešama kardiologa konsultācija par pāriešanu uz sirdsdarbības ātrumu nesamazinošām zālēm vai atbilstošu uzraudzību ārstēšanas uzsākšanai, ir ieteicama uzraudzība vismaz vienu nakti, ja nav iespējams pārtraukt sirdsdarbības ātrumu samazinošu zāļu lietošanu.

Citu vielu ietekme uz fingolimoda farmakokinētisku

Fingolimodu metabolizē galvenokārt CYP4F2. Citi enzīmi, piemēram, CYP3A4, var ietekmēt tā metabolismu, it īpaši spēcīgas CYP3A4 indukcijas gadījumā. Nav sagaidāms, ka spēcīgi transporta proteīnu inhibitori ietekmēs fingolimoda izkliedi. Fingolimodu lietojot kopā ar ketokonazolu, fingolimoda un fingolimoda fosfāta iedarbība (AUC) palielinājās 1,7 reizes, jo tika inhibēts CYP4F2. Piesardzība jāievēro, lietojot fingolimodu kopā ar vielām, kas var inhibēt CYP3A4 (proteāzes inhibitoriem, azola grupas pretvēža līdzekļiem, dažiem makrolīdu grupas līdzekļiem, piemēram, klaritromicīnu vai telitromicīnu).

Vienlaikus lietojot karbamazepīnu 600 mg divas reizes dienā līdzsvara stāvokļa koncentrācijā un vienreizēju fingolimoda 2 mg devu, fingolimoda un tā metabolītu AUC samazinājās par 40%. Citi spēcīgi CYP3A4 enzīma induktori, piemēram, rifampicīns, fenobarbitāls, fenitoīns, efavirens un asinszāle varētu samazināt fingolimoda un tā metabolītu AUC vismaz līdz iepriekšminētam līmenim. Tā kā tas iespējams var ietekmēt efektivitāti, jāievēro piesardzība, lietojot tos vienlaicīgi. Savukārt, vienlaikus lietošana ar asinszāli nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fingolimoda ietekme uz citu vielu farmakokinētisku

Maz iespējams, ka fingolimods varētu mijiedarboties ar CYP450 enzīmu substrātiem vai galveno transportproteīnu substrātiem.

Fingolimoda lietošana kopā ar ciklosporīnu neietekmēja ciklosporīna vai fingolimoda iedarbību. Tādēļ nav sagaidāms, ka fingolimods mainīs CYP3A4 substrātu farmakokinētiku.

Fingolimoda lietošana kopā ar perorālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem (etinilestradiolu un levonorgestrelu) neradīja pārmaiņas perorālo kontraceptīvo līdzekļu iedarbībā. Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar citiem perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem, izņemot progestagēnu saturošus līdzekļus, tomēr nav sagaidāms, ka fingolimods ietekmēs to iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija sievietēm

Fingolimods ir kontrindicēts sievietēm reproduktīvā vecumā, nelietojot efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā jābūt negatīvam grūtniecības testa rezultātam, un jānodrošina konsultācija par nopietnu risku auglim. Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode Gilenya lietošanas laikā un 2 mēnešus pēc Gilenya lietošanas pārtraukšanas, tā kā nepieciešami aptuveni 2 mēneši, lai fingolimods tiktu izvadīts no organisma pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpaši pasākumi ir iekļauti arī produkta informācijas paketē veselības aprūpes speciālistam. Šie pasākumi jāīsteno pirms fingolimods tiek parakstīts pacientēm sievietēm un ārstēšanas laikā.

Plānojot grūtniecību, jāapsver iespējamā slimības aktivitātes atjaunošanās pēc fingolimoda terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Pamatojoties uz pieredzi par cilvēkiem, pēcreģistrācijas dati liecina, ka fingolimoda lietošana grūtniecības laikā ir saistīta ar 2 reizes paaugstinātu nozīmīgu iedzimtu anomāliju risku, salīdzinājumā ar biežumu, kas novērots vispārējā populācijā (2-3%; EUROCAT).

Visbiežāk ir ziņots par tādām nozīmīgām anomālijām kā:

- iedzimtas sirdskaites, piemēram, priekškambaru un kambara starpsienu defekti, Fallo tetrāde,
- nieru malformācijas,
- muskuloskeletālas anomālijas.

Nav datu par fingolimoda ietekmi uz dzemdībām un dzemdību iznākumu.

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte, tai skaitā spontāno abortu un orgānu bojājumu, galvenokārt atvērta arteriālā vada un sirds kambaru starpsienas bojājumu, rašanās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Turklāt ir zināms, ka fingolimoda ietekmētais receptors (sfingozīna 1-fosfāta receptors) saistīts ar asinsvadu veidošanos embriogēzes laikā.

Attiecīgi, fingolimoda lietošana ir kontrindicēta grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Fingolimoda lietošana jāpārtrauc 2 mēnešus pirms grūtniecības plānošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja sievietei iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā, fingolimoda lietošana jāpārtrauc. Jāinformē, ka pastāv ar ārstēšanu saistītas kaitīgas iedarbības risks auglim un ka ir jāveic ultrasonogrāfijas izmeklējumi.

Barošana ar krūti

Laktācijas periodā fingolimods izdalās dzīvnieku pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā zīdaiņiem iespējamas nopietnas fingolimoda izraisītas blakusparādības, Gilenya lietošanas laikā sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Preklīniskos pētījumos iegūtie dati neliecina, ka fingolimods varētu būt saistīts ar palielinātu fertilitātes samazināšanās risku (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Gilenya neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Tomēr, uzsākot ārstēšanu ar Gilenya, var attīstīties reibonis vai miegainība. Uzsākot ārstēšanu ar Gilenya, pacientus ieteicams novērot 6 stundas (skatīt 4.4. apakšpunktā „Bradīaritmija”).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par lietošanas drošumu

Blakusparādības, kas D2301 (FREEDOMS) un D2309 (FREEDOMS II) pētījumos attīstījās Gilenya 0,5 mg grupā, apkopotas tālāk. Uzskaitītas arī blakusparādības, kas iegūtas Gilenya pēcreģistrācijas pieredzē no spontāniem ziņojumiem vai literatūrā minētiem gadījumiem. Biežums noteikts, ievērojot šādu dalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Tabulā apkopoto blakusparādību saraksts

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži:	Gripa Sinusīts
Bieži:	<i>Herpes</i> vīrusu infekcijas Bronhīts <i>Tinea versicolor</i>
Retāk:	Pneimoniya
Nav zināmi	Progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML)** Kriptokoku izraisītas infekcijas**
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Bieži:	Bazālo šūnu karcinoma
Retāk:	Ļaundabīga melanoma****
Reti:	Limfoma***
	Plakanšūnu karcinoma****

Ļoti reti:	Kapoši sarkoma****
Nav zināmi:	Merķeļa šūnu karcinoma***
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži:	Limfopēnija Leikopēnija
Retāk:	Trombocitopēnija
Nav zināmi:	Perifēra tūska***
Imūnās sistēmas traucējumi	
Nav zināmi:	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā izsitumi, nātrene un angioedēma pēc terapijas uzsākšanas***
Psihiskie traucējumi	
Bieži:	Depresija
Retāk:	Nomākts garastāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	Galvassāpes
Bieži:	Reibonis Migrēna
Retāk:	Krampji
Reti:	Atgriezeniskais mugurējās encefalopātijas sindroms (<i>PRES</i>)*
Nav zināmi:	Slimības smags paasinājums pēc Gilenya lietošanas pārtraukšanas***
Acu bojājumi	
Bieži:	Redzes miglošanās
Retāk:	Makulas tūska
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži:	Bradikardija Atrioventrikulāra blokāde
Ļoti reti:	T-viļņa inversija***
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži:	Klepus
Bieži:	Elpas trūkums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži:	Caureja
Retāk:	Slikta dūša***
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži:	Ekzēma Alopēcija Nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži:	Muguras sāpes
Bieži:	Mialģija Artralģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži:	Astēnija
Izmeklējumi	
Ļoti bieži:	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (paaugstināts ALAT, gamma-glutamīltransferāzes, aspartāta transamināzes līmenis)
Bieži:	Paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs
Retāk:	Samazināts neitrofilu skaits
* Nav ziņots pētījumos FREEDOMS, FREEDOMS II un TRANSFORMS. Iedalījums sastopamības biežuma grupā balstījās uz fingolimoda iedarbību uz apmēram 10 000 pacientu, kas lietoja to klīniskos pētījumos.	
** Pēcregistrācijas periodā ziņots par PML un kriptokoku izraisītām infekcijām (to starpā kriptokoku izraisīta meningīta gadījumiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu).	

*** Nevēlamās blakusparādības no spontānajiem ziņojumiem un literatūras datiem
**** Biežuma kategorija un riska novērtējums balstīts uz aprēķināto fingolimoda 0,5 mg iedarbību vairāk kā 24 000 pacientiem visos klīniskajos pētījumos.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Infekcijas

Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos kopējais infekciju (65,1%) biežums 0,5 mg devas grupā bija līdzīgs biežumam placebo grupā. Taču dziļo elpceļu infekcijas, pārsvarā bronhīts un retāk herpes infekcijas un pneimonija, biežāk attīstījās Gilenya lietotājiem.

Ziņots par dažām diseminētām herpes infekcijām, tai skaitā nāves gadījumiem, pat lietojot tikai 0,5 mg devu.

Zāļu pēcreģistrācijas pieredzes laikā ir ziņots par oportūnistisku patogēnu izraisītiem infekciju gadījumiem, tādiem kā vīrusu (piemēram, *varicella zoster* vīruss (VZV), Džona Kuningama vīruss (JCV), izraisot progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju, *herpes simplex* vīrusus (HSV)), sēnišu (piemēram, kriptokoki, tai skaitā kriptokoku izraisīts meningīts) vai baktēriju (piemēram, atipiskas mikobaktērijas), no kuriem daži bijuši letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par cilvēka papilomas vīrusa (HPV) infekciju, tai skaitā papilomu, displāziju, kārpām un ar HPV saistītu vēzi fingolimoda terapijas laikā. Sakarā ar fingolimoda imūnsistēmu nomācošo ietekmi, pirms fingolimoda lietošanas jāapsver vakcinācija pret HPV, ņemot vērā vakcinācijas ieteikumus. Vēža skrīnings, ieskaitot Pap testu, ir ieteicams saskaņā ar standarta aprūpi.

Makulas tūska

Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos makulas tūska attīstījās 0,5% pacientu, kuri lietoja ieteicamo devu 0,5 mg, kā arī 1,1% pacientu, kuri lietoja lielāko devu 1,25 mg. Lielākā daļa gadījumu radās terapijas pirmajos 3-4 mēnešos. Daži pacienti sūdzējās par redzes miglošanos vai redzes asuma mazināšanos, bet citi bija asimptomātiski, un viņiem diagnoze tika noteikta veicot regulāro oftalmoloģisko pārbaudi. Makulas tūska parasti samazinājās vai spontāni izzuda pēc Gilenya lietošanas pārtraukšanas. Atkārtotas rašanās risks pēc zāļu lietošanas atsākšanas nav pētīts.

Makulas tūska biežāk radās multiplās sklerozes slimniekiem, kuriem anamnēzē bija uveīts (17% pacientu ar uveītu anamnēzē un 0,6% pacientu, kuriem anamnēzē uveīta nebija). Gilenya lietošana nav pētīta multiplās sklerozes slimniekiem ar cukura diabētu - slimību, kas saistīta ar palielinātu makulas tūskas rašanās risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nieru transplantācijas klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās arī pacienti ar cukura diabētu, fingolimoda 2,5 mg un 5 mg lietošana palielināja makulas tūskas rašanās biežumu 2 reizes.

Bradīaritmija

Gilenya lietošanas sākšana izraisa pārejošu sirdsdarbības ātruma samazināšanos un var būt saistīta arī ar kavētu atrioventrikulāro vadīšanu. Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos maksimālais sirdsdarbības ātruma samazinājums tika novērots 6 stundu laikā pēc terapijas sākšanas, un Gilenya 0,5 mg grupā vidējais sirdsdarbības ātrums mazinājās par 12-13 sitieniem minūtē. Pacientiem Gilenya 0,5 mg grupā sirdsdarbības ātrums, kas mazāks par 40 sitieniem minūtē pieaugušajiem un mazāks par 50 sitieniem minūtē pediatriem pacientiem, tika novērots reti. Vidējais sirdsdarbības ātrums atjaunojas tuvu sākotnējam līmenim viena pastāvīgas lietošanas mēneša laikā. Bradīkardija parasti bija asimptomātiska, taču dažiem pacientiem radās viegli vai vidēji smagi simptomi, tostarp hipotensija, reibonis, nespēks un/vai sirdsklauves, kas izzuda pirmo 24 stundu laikā pēc terapijas sākšanas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos pēc terapijas sākšanas pirmās pakāpes atrioventrikulārā blokāde (pagarināts PR EKG) tika atklāta pieaugušiem un pediatriem pacientiem. Pieaugušo klīniskajos pētījumos tas novērots 4,7% pacientu fingolimoda 0,5 mg grupā, 2,8% pacientu, kuriem intramuskulāri tika ievadīts bēta-1a interferons, kā arī 1,6% pacientu placebo grupā. Otrās pakāpes

atrioventrikulārā blokāde tika atklāta mazāk nekā 0,2% Gilenya 0,5 mg pieaugušo lietotāju. Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par pārejošiem, spontāni izzudušiem pilnas AV blokādes atsevišķiem gadījumiem, kuri tika novēroti 6 stundu uzraudzības periodā pēc pirmās Gilenya devas lietošanas. Pacienti atveseļojās spontāni. Vadīšanas traucējumi, kuri tika novēroti gan klīniskajos pētījumos, gan pēcreģistrācijas periodā, parasti bija pārejoši, asimptomātiski un izzuda pirmo 24 stundu laikā pēc terapijas sākšanas. Lai arī lielākajai daļai pacientu nebija nepieciešama medicīniska terapija, vienam pacientam Gilenya 0,5 mg grupā asimptomātiska otrās pakāpes (Mobitz I tipa) atrioventrikulārā blokāde tika ārstēta ar izoprenalīnu.

Pēcreģistrācijas periodā atsevišķi, ar aizkavēto sākumu gadījumi, tai skaitā pārejoša asistole un neizskaidrojama nāve, notika 24 stundu laikā pēc pirmās devas. Šie gadījumi bija mulsinoši vienlaicīgi lietotu zāļu un/vai esošas slimības dēļ. Cēloņsakarība starp šiem gadījumiem un Gilenya nav skaidra.

Asinsspiediens

Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos Gilenya 0,5 mg lietošana tika saistīta ar sistoliskā asinsspiediena palielināšanos vidēji par aptuveni 3 mm Hg un diastoliskā asinsspiediena palielināšanos vidēji par aptuveni 1 mm Hg, un tā izpaudās aptuveni 1 mēnesi pēc terapijas sākšanas. Šis palielinājums, turpinot terapiju, neizzuda. Par hipertensiju tika ziņots 6,5% pacientu fingolimoda 0,5 mg grupā un 3,3% placebo grupā. Pēcreģistrācijas periodā pirmā mēneša laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas tika ziņots par hipertensijas gadījumiem, un pirmajā ārstēšanas dienā var būt nepieciešama ārstēšana ar prehipertensijas zālēm vai Gilenya lietošanas pārtraukšana (skatīt arī 4.4. apakšpunktā „Ietekme uz asinsspiedienu”).

Aknu funkcijas

Ziņots par paaugstinātu enzīmu līmeni ar Gilenya ārstētiem pieaugušiem un pediatrikiem multiplās sklerozes pacientiem. Klīniskajos pētījumos asimptomātiska ALAT līmeņa paaugstināšanās serumā $\geq 3x$ NAR (normās augšējā robeža) un $\geq 5x$ NAR radās attiecīgi 8,0% un 1,8% pieaugušo pacientu Gilenya 0,5 mg terapijas grupā. Dažiem pacientiem, atsākot terapiju, atkārtoti paaugstinājās aknu transamināžu līmenis, apliecinot saistību ar šīm zālēm. Klīniskos pētījumos transamināžu līmeņa paaugstināšanās gadījumi radās visā ārstēšanas periodā garumā, kaut arī lielākā daļa – pirmo 12 mēnešu laikā. ALAT līmenis kļuva normāls aptuveni 2 mēnešu laikā pēc Gilenya lietošanas pārtraukšanas. Nelielai daļai pacientu (N=10 1,25 mg grupā, N=2 0,5 mg grupā), kuriem ALAT līmenis paaugstinājās $\geq 5x$ NAR un kuri turpināja lietot Gilenya, ALAT līmenis normalizējās aptuveni 5 mēnešu laikā (skatīt arī 4.4. apakšpunktā „Aknu darbība”).

Nervu sistēmas traucējumi

Klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar lielākām fingolimoda devām (1,25 mg vai 5,0 mg), reti radās ar nervu sistēmu saistītas blakusparādības, tostarp išēmisks un hemorāģisks insults, atipiski neiroloģiski traucējumi, piemēram, akūtam diseminētam encefalomielītam (ADEM) līdzīgi gadījumi.

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par krampju gadījumiem, tostarp *status epilepticus*, Gilenya lietošanas laikā.

Vaskulāri traucējumi

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar lielākām fingolimoda devām (1,25 mg), reti radās perifēro artēriju oklūzija.

Elpošanas sistēma

Gilenya terapijas laikā, sākot no 1. mēneša, tika novērots neliels devas atkarīgs forsētas izelpas tilpuma (*forced expiratory volume*; FEV₁) un oglekļa monoksīda difūzijas kapacitātes (*diffusion capacity for carbon monoxide*; DLCO) mazinājums, kas turpmāk bija stabils. 24. mēnesī paredzētā FEV₁ procentuālais mazinājums, salīdzinot ar vērtību terapijas sākumā, fingolimoda 0,5 mg grupā bija 2,7%, bet placebo grupā – 1,2%, taču šī atšķirība izzuda pēc terapijas pārtraukšanas. DLCO gadījumā mazinājums 24. mēnesī bija 3,3% fingolimoda 0,5 mg grupā un 2,7% placebo grupā.

Limfomas

Gan klīnisko pētījumu laikā, gan pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par dažāda veida limfomas gadījumiem, tostarp par fatālu Epšteina-Barra vīrusa (EBV) pozitīvu B-limfocītu limfomas gadījumu. Klīniskos pētījumos limfomas gadījumu (B-limfocītu un T-limfocītu) sastopamības biežums bija lielāks nekā tas bija paredzams vispārējā populācijā. Pēcreģistrācijas pieredzes laikā ziņots arī par dažiem T-šūnu limfomas gadījumiem, ieskaitot ādas T-šūnu limfomas (mycoses fungoides) gadījumus.

Hemofagocitozes sindroms

Ļoti reti ziņots par hemofagocitozes sindroma [*haemophagocytic syndrome (HPS)*] gadījumiem ar fatālu iznākumu pacientiem, ārstētiem ar fingolimodu, kuriem jau bija infekcija. *HPS* ir rets stāvoklis, kas tika aprakstīts saistībā ar infekcijām, imūnsupresiju un dažām autoimūnām slimībām.

Pediātriskā populācija

Kontrolētā pediātriskā pētījumā D2311 (skatīt 5.1. apakšpunktu) drošuma profils pediātriskiem pacientiem (no 10 līdz zem 18 gadu vecumam), kuri saņēma fingolimodu 0,25 mg vai 0,5 mg dienā, kopumā bija līdzīgs pieaugušiem pacientiem. Tomēr pētījumā novērots vairāk neiroloģisku un psihiatrisku traucējumu. Sakarā ar ļoti ierobežotām zināšanām no klīniska pētījuma, šajā apakšgrupā jāievēro piesardzība.

Šajā pediātriskā pētījumā ziņots par krampju gadījumiem 5,6% ar fingolimodu ārstētiem pacientiem un 0,9% ar bēta-1a interferonu ārstētiem pacientu.

Ir zināms, ka depresija un trauksme ir biežāk sastopama multiplās sklerozes populācijā. Ziņots arī par depresiju un trauksmi pediātriskiem pacientiem, kas ārstēti ar fingolimodu.

Pediātriskiem pacientiem, kuri saņēma fingolimodu, novēroti viegli izolēti bilirubīna pieaugumi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Veseli brīvprātīgie pieaugušie labi panesa atsevišķas devas, kas līdz 80 reizēm pārsniedza ieteicamos devu (0,5 mg). Pie 40 mg devas sliekšņa 5 no 6 pētījuma dalībniekiem radās viegla spiediena vai diskomforta sajūta krūšu kurvī, kas klīniski atbilda nelielai elpceļu reaktivitātei.

Fingolimods var inducēt bradikardiju ārstēšanas uzsākšanas laikā. Sirds darbības ātrums parasti sāk samazināties vienas stundas laikā pēc pirmās devas lietošanas, un straujākais samazinājums ir 6 stundu laikā. Negatīvs Gilenya hronotrops efekts saglabājas ilgāk par 6 stundām un pakāpeniski pavājinās sekojošo ārstēšanas dienu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu sīkākai informācijai). Tika ziņots par lēnu atrioventrikulāro vadīšanu, ar atsevišķiem ziņojumiem par pārejošiem, spontāni izzudušiem pilnas atrioventrikulārās (AV) blokādes gadījumiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Ja pārdozēšana notika, pirmo reizi lietojot Gilenya, ir svarīgi novērot pacientus ar nepārtrauktu (reāla laika) EKG un veikt sirds darbības ātruma un asinsspiediena mērījumus ik pēc stundas vismaz pirmo 6 stundu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus, ja pēc 6 stundām sirds darbības ātrums ir <45 sitieni minūtē pieaugušajiem, <55 sitieni minūtē 12 gadus veciem un vecākiem pediātriskiem pacientiem, vai <60 sitieni minūtē pediātriskiem pacientiem vecumā no 10 līdz 12 gadiem, vai EKG rāda pirmreizējo otrās vai lielākas pakāpes AV blokādi vai tā rāda, ka QT intervāls ir ≥500 msek, jāpagarina uzraudzība (uzraudzība vismaz vienu

nakti) līdz tam brīdim, kamēr simptomi izzūd. Ja jebkurā laikā rodas trešās pakāpes AV blokāde, tad arī jāpagarina uzraudzība (uzraudzība vismaz vienu nakti).

Ne dialīze, ne plazmas aizstāšana neļauj izvadīt fingolimodu no organisma.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AA27

Darbības mehānisms

Fingolimods ir sfingozīna 1-fosfāta receptoru modulators. Sfingozīnkināze fingolimodu metabolizē par aktīvu metabolisma produktu fingolimoda fosfātu. Nelielā nanomolārā koncentrācijā fingolimoda fosfāts piesaistās uz limfocītu virsmas esošam sfingozīna 1-fosfāta (S1P) 1. tipa receptoram, kā arī viegli šķērso hematoencefālisko barjeru, piesaistoties pie S1P 1. tipa receptora uz nervu šūnu virsmas centrālajā nervu sistēmā (CNS). Kā limfocītu S1P receptoru funkcionālais antagonists fingolimoda fosfāts bloķē limfocītu spēju pamest limfmezglus un tā izraisa to sadalījuma maiņu, nevis skaita mazināšanos. Pētījumi ar dzīvniekiem pārdēvēja, ka šīs sadalījuma maiņas dēļ samazinās patogēno limfocītu, tai skaitā iekaisumu veicinošu Th17, infiltrācija CNS, kur tie būtu iesaistīti nervu iekaisuma un audu bojājumu norisēs. Pētījumi ar dzīvniekiem un eksperimenti *in vitro* liecina, ka fingolimods arī mijiedarbojas ar S1P receptoriem uz nervu šūnu virsmas.

Farmakodinamiskā iedarbība

4-6 stundu laikā pēc pirmās 0,5 mg fingolimoda devas limfocītu skaits perifērajā asinsritē mazinās līdz aptuveni 75% no to skaita pirms terapijas. Turpinot zāles lietot vienu reizi dienā, divas nedēļas limfocītu skaits turpina samazināties un sasniedz minimumu aptuveni 500 šūnas/mikrolitrā jeb 30% no to skaita pirms terapijas. Astoņpadsmit procentiem pacientu vismaz vienā gadījumā panāktais minimālais limfocītu skaits bija mazāks par 200 šūnām/mikrolitrā. Zāles ilgstoši lietojot reizi dienā, limfocītu skaits saglabājas mazs. Vairums T un B limfocītu regulāri šķērso limfātiskos orgānus, un tieši šīs šūnas galvenokārt ietekmē fingolimods. Aptuveni 15-20% T limfocītu ir efektoru atmiņas fenotips, proti, šīs šūnas ir nozīmīgas perifērās imūnās uzraudzības nodrošināšanai. Tā kā šīs apakšpopulācijas limfocīti limfātiskos orgānus parasti nešķērso, fingolimods tos neietekmē. Perifēro limfocītu skaita palielināšanos var novērot dažu dienu laikā pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas, un normāls to skaits parasti tiek sasniegts viena līdz divu mēnešu laikā. Ilgstoša fingolimoda lietošana izraisa vieglu neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos līdz aptuveni 80% no to skaita pirms terapijas sākšanas. Fingolimoda lietošana monocītu skaitu neietekmē.

Uzsākot terapiju, fingolimods izraisa pārejošu sirdsdarbības ātruma un atrioventrikulārās vadīšanas samazināšanos (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Maksimālais sirdsdarbības ātruma samazinājums novērojams 6 stundu laikā pēc devas lietošanas un 70% negatīvās hronotropās iedarbības izpaužas jau pirmajā dienā. Turpinot zāļu lietošanu, sirdsdarbības ātrums viena mēneša laikā atjaunojas līdz vērtībai pirms terapijas sākšanas. Fingolimoda ierosinātu sirdsdarbības ātruma mazinājumu var novērst ar parenterāli lietotu atropīnu vai izoprenalīnu. Salmeterols inhalāciju veidā arī nodrošina vidēji spēcīgu pozitīvu hronotropo efektu. Sākot fingolimoda lietošanu, palielinās priekšlaicīgu sirds priekškambaru kontrakciju skaits, taču nepalielināts priekškambaru mirgošanas/plandīšanās vai sirds kambaru aritmijas vai ektopijas biežums. Fingolimoda lietošana nav saistīta ar sirds izviedes mazināšanos. Fingolimoda terapija neietekmē sirds autonomās reakcijas, tai skaitā sirdsdarbības ātruma diennakts pārmaiņas un reakciju pret fizisku slodzi.

S1P4 varēja daļēji veicināt šo efektu, bet tas nebija galvenais receptors, kas bija atbildīgs par limfocītu skaita samazināšanos. Bradikardijas un vazokonstrikcijas mehānisms tika pētīts arī *in vitro* jūrascūciņās un izolētā trušu aortā un koronārā artērijā. Tika secināts, ka bradikardiju var ietekmēt galvenokārt iekšēji taisnojoša kālija kanāla aktivācija vai G olbaltumvielas aktivizēts iekšēji taisnojošs

K⁺ kanāls (IKACH /GIRK) un ka vazokonstrikciju, šķiet, mediē Rho kināze un kalcija atkarīgs mehānisms.

Fingolimoda lietošana, lietojot vienreizējas vai vairākas 0,5 un 1,25 mg devas divas nedēļas, nav saistīta ar nosakāmu elpceļu pretestības palielināšanos, kā noteikts ar FEV₁ un forsētas izelpas plūsmas ātrumu (FEF) 25-75. Taču vienreizējas fingolimoda devas ≥5 mg (kas ir 10 reizes lielākas par ieteicamo devu) ir saistītas ar devas atkarīgu elpceļu pretestības palielināšanos. Fingolimoda terapija ar daudzām 0,5, 1,25 vai 5 mg devām nav saistīta ar oksigenācijas vai skābekļa desaturācijas traucējumiem fiziskas slodzes laikā un elpceļu reaktivitātes palielināšanos pret metaholīnu. Fingolimoda lietotājiem ir normāla bronhodilatācijas reakcija pret inhalējamiem bēta agonistiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Gilenya efektivitāte pierādīta divos pētījumos, kuros pieauguši pacienti ar recidivējošu-remitējošu multiplo sklerozi (RRMS) lietoja fingolimodu 0,5 mg un 1,25 mg devā vienu reizi dienā. Abos pētījumos piedalījās pieauguši pacienti, kuriem iepriekšējo 2 gadu laikā bija ≥2 recidīvi vai iepriekšējā gada laikā bija ≥1 recidīvs. Paplašinātajā invaliditātes stāvokļa skalā (*Expanded Disability Status Score* – EDSS) rādītājs bija no 0 līdz 5,5 punktiem. Trešais pētījums, kurā pētīja to pašu pieaugušo pacientu populāciju, tika pabeigts pēc Gilenya reģistrācijas.

D2301 pētījums (FREEDOMS) bija 2 gadus ilgs, nejaušināts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts III fāzes pētījums, kurā piedalījās 1 272 pacienti (n=425 saņēma 0,5 mg devu, 429 saņēma 1,25 mg devu, 418 saņēma placebo). Vidējie sākumstāvokļa raksturlielumi bija: vecums 37 gadi, slimības ilgums 6,7 gadi un EDSS punktu skaits 2,0. Pētījuma rezultāti redzami tālāk 1. tabulā. 0,5 mg un 1,25 mg devas grupas nozīmīgi neatšķīrās ne pēc viena mērķa kritērija.

1. tabula D2301 pētījums (FREEDOMS): galvenie rezultāti

	Fingolimods 0,5 mg	Placebo
Klīniskie mērķa kritēriji		
Recidīvu gada intensitātes rādītājs (primārais mērķa kritērijs)	0,18**	0,40
Pacientu daudzums procentos, kuriem pēc 24 mēnešiem nebija radies recidīvs	70% **	46%
3-mēnešus ilga invaliditātes progresēšanas riska attiecība†	17%	24%
Riska attiecība (95% TI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
KMR mērķa kritēriji		
Jaunu vai no jauna palielinātu T2 bojājumu skaita mediāna (vidējais) 24 mēnešu laikā	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Gd uzkrājumu bojājumu skaita mediāna (vidējais) 24 mēnešu laikā	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Smadzeņu tilpuma pārmaiņu procentos mediāna (vidējais) 24 mēnešu laikā	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Invaliditātes progresēšana definēta kā 3-mēnešos apstiprināta EDSS palielināšanās par 1 punktu		
** p<0,001, *p<0,05 salīdzinot ar placebo		
Visas klīnisko mērķa kritēriju analīzes tikai veiktas ārstēt paredzētā pacientu populācijā.		
KMR analīzei izmantota vērtējamā datu kopa.		

Pacienti, kuri pabeidza 24 mēnešu ilgu pamatpētījumu FREEDOMS, varēja tikt iekļauti devu maskētā pagarinājuma pētījumā (D2301E1) un saņemt fingolimodu. Kopumā, 920 pacienti tika iekļauti (n=331 turpināja lietot 0,5 mg, 289 – 1,25 mg, 155 pārgāja no placebo uz 0,5 mg un 145 pārgāja no placebo uz 1,25 mg). Pēc 12 mēnešiem (36. mēnesis), 856 pacienti (93%) bija joprojām iekļauti. Laika sprīdi no 24. līdz 36. mēnesim recidīvu gada intensitātes rādītājs (*annualised relapse rate*) (ARR) pacientiem, kuri pamatpētījumā saņēma 0,5 mg fingolimoda un kuri turpināja lietot 0,5 mg, bija 0,17 (0,21

pamatpētījumā). *ARR* pacientiem, kuri pārgāja no placebo uz 0,5 mg fingolimoda, bija 0,22 (0,42 pamatpētījumā).

Līdzīgi rezultāti tika novēroti 2 gadu ilgā, nejaušinātā, dubultmaskētā (*double-blind*), ar placebo kontrolētā III fāzes atkārtojuma pētījumā ar fingolimodu, kurā piedalījās 1 083 pacienti (n=358 lietoja 0,5 mg, 370 lietoja 1,25 mg, 355 lietoja placebo) ar RRMS (D2309; FREEDOMS 2). Vidējie sākumstāvokļa raksturlielumi bija: vecums 41 gadi, slimības ilgums 8,9 gadi un EDSS punktu skaits 2,5.

2. tabula D2309 pētījums (FREEDOMS 2): galvenie rezultāti

	Fingolimods 0,5 mg	Placebo
Klīniskie mērķa kritēriji		
Recidīvu gada intensitātes rādītājs (primārais mērķa kritērijs)	0,21**	0,40
Pacientu daudzums procentos, kuriem pēc 24 mēnešiem nebija radies recidīvs	71,5%**	52,7%
3-mēnešus ilga invaliditātes progresēšanas riska attiecība†	25%	29%
Riska attiecība (95% TI)	0,83 (0,61, 1,12)	
KMR mērķa kritēriji		
Jaunu vai no jauna palielinātu T2 bojājumu skaita mediāna (vidējais) 24 mēnešu laikā	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Gd uzkrājošu bojājumu skaita mediāna (vidējais) 24 mēnešu laikā	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Smadzeņu tilpuma pārmaiņu procentos mediāna (vidējais) 24 mēnešu laikā	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Invaliditātes progresēšana definēta kā 3-mēnešos apstiprināta EDSS palielināšanās par 1 punktu		
** p<0,001 salīdzinot ar placebo		
Visas klīnisko mērķa kritēriju analīzes tikai veiktas ārstēt paredzētā pacientu populācijā. KMR analīzei izmantota vērtējamā datu kopa.		

D2302 pētījums (TRANSFORMS) bija 1 gadu ilgs, nejaušināts, dubultmaskēts, dubulta placebo, aktīvi (ar bēta-1a interferonu) kontrolēts III fāzes klīniskais pētījums, kurā piedalījās 1 280 pacienti (n=429 saņēma 0,5 mg devu, 420 saņēma 1,25 mg devu, 431 pacienti reizi nedēļā saņēma 30 µg bēta-1a interferonu intramuskulāras injekcijas veidā). Vidējie sākumstāvokļa raksturlielumi bija: vecums 36 gadi, slimības ilgums 5,9 gadi un EDSS punktu skaits 2,0. Pētījuma rezultāti redzami tālāk 3. tabulā. 0,5 mg un 1,25 mg devas grupas nozīmīgi neatšķīrās ne pēc viena mērķa kritērijiem.

3. tabula D2302 pētījums (TRANSFORMS): galvenie rezultāti

	Fingolimods 0,5 mg	Bēta-1a interferons, 30 µg
Klīniskie mērķa kritēriji		
Recidīvu gada intensitātes rādītājs (primārais mērķa kritērijs)	0,16**	0,33
Pacientu daudzums procentos, kuriem pēc 12 mēnešiem nebija radies recidīvs	83% **	71%
3-mēnešu ilga invaliditātes progresēšanas riska attiecība†	6%	8%
Riska attiecība (95% TI)	0,71 (0,42, 1,21)	
KMR mērķa kritēriji		
Jaunu vai no jauna palielinātu T2 bojājumu skaita mediāna (vidējais) 12 mēnešu laikā	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Gd uzkrājošu bojājumu skaita mediāna (vidējais) 12 mēnešu laikā	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Smadzeņu tilpuma pārmaiņu procentos mediāna (vidējais) 12 mēnešu laikā	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Invaliditātes progresēšana definēta kā 3-mēnešos apstiprināta EDSS palielināšanās par 1 punktu * p<0,01, ** p<0,001, salīdzinot ar bēta-1a interferonu Visas klīnisko mērķa kritēriju analīzes tikai veiktas ārstētā pacientu populācijā. KMR analīzei izmantota vērtējamā datu kopa.		

Pacienti, kuri pabeidza 12 mēnešu ilgu pamatpētījumu TRANSFORMS, varēja tikt iekļauti devu maskētā pagarinājuma pētījumā (D2302E1) un saņemt fingolimodu. Kopumā, 1 030 pacienti tika iekļauti, tomēr 3 no šiem pacientiem nesaņēma ārstēšanu (n=356 turpināja lietot 0,5 mg, 330 – 1,25 mg, 167 pārgāja no interferona bēta-1a uz 0,5 mg un 174 pārgāja no interferona bēta-1a uz 1,25 mg). Pēc 12 mēnešiem (24. mēnesis), 882 pacienti (86%) bija joprojām iekļauti. Laika sprīdī no 12. līdz 24. mēnesim recidīvu gada intensitātes rādītājs (*annualised relapse rate*) (*ARR*) pacientiem, kuri pamatpētījumā saņēma 0,5 mg fingolimoda un kuri turpināja lietot 0,5 mg, bija 0,20 (0,19 pamatpētījumā). *ARR* pacientiem, kuri pārgāja no interferona bēta-1a uz 0,5 mg fingolimoda, bija 0,33 (0,48 pamatpētījumā).

Apvienotie D2301 un D2302 pētījumu rezultāti liecina par stabilu un statistiski nozīmīgu recidīvu gada intensitātes rādītāja samazināšanos, salīdzinot ar kontroles terapiju, apakšgrupās, kas veidotas pēc dzimuma, vecuma, iepriekš veiktās multiplās sklerozes terapijas, slimības aktivitātes vai invaliditātes pakāpes pētījuma sākumā.

Sīkāka klīnisko datu analīze pierāda pastāvīgu ārstēšanas efektivitāti ļoti aktīvas recidivējošas remitējošas multiplās sklerozes pacientu apakšgrupās.

Pediātriskā populācija

Pediātriskiem pacientiem vecumā no 10 līdz <18 gadiem ar recidivējošu-remitējošu multiplo sklerozi ir pierādīta 0,25 mg vai 0,5 mg (deva izvēlēta, pamatojoties uz ķermeņa masu un iedarbības mērījumiem) fingolimoda vienu reizi dienā efektivitāte un drošums.

Pētījums D2311 (PARADIGMS) bija dubultmaskēts, dubulta placebo, aktīvi kontrolēts pētījums ar elastīgu ilgumu līdz 24 mēnešiem, kurā piedalījās 215 pacienti vecumā no 10 līdz <18 gadiem (n=107 saņēma fingolimodu, 108 bēta-1a interferonu 30 µg intramuskulāras injekcijas veidā reizi nedēļā).

Mediānas sākotnējā stāvokļa raksturlielumiem bija: vecums 16 gadi, mediānais slimības ilgums 1,5 gadi un EDSS rādītājs 1,5. Lielākā daļa pacientu bija ar Tanner 2. stadiju vai lielāku (94,4%) un bija >40 kg (95,3%). Kopumā 180 (84%) pacienti pabeidza pētījuma pamatfāzi ar pētāmo

medikamentu (n=99 [92,5%] fingolimodu, 81 [75%] ar bēta-1a interferonu). Rezultāti parādīti 4. tabulā.

4. tabula D2311 pētījums (PARADIGMS): galvenie rezultāti

	Fingolimods 0,25 mg vai 0,5 mg	Bēta-1a interferons, 30 µg
Klīniskie mērķa kritēriji	N=107	N=107 [#]
Recidīvu gada intensitātes rādītājs (primārais mērķa kritērijs)	0,122**	0,675
Pacientu daudzums procentos, kuriem pēc 24 mēnešiem nebija radies recidīvs	85,7**	38,8
KMR mērķa kritēriji		
Jaunu vai no jauna palielinātu T2 bojājumu skaits gadā	n=106	n=102
Pielāgota vidējā vērtība	4,393**	9,269
Gd uzkrājošu T1 bojājumu skaits vienā izmeklējumā līdz 24. mēnesim	n=105	n=95
Pielāgota vidējā vērtība	0,436**	1,282
Smadzeņu atrofijas gada rādītājs no sākotnējā stāvokļa līdz 24. mēnesim	n=96	n=89
Mazāko kvadrātu vidējais	-0,48*	-0,80
# Viens pacients, kas tika randomizēts saņemt bēta-1a interferonu intramuskulāras injekcijas veidā, nevarēja norīt dubultās placebo zāles un pārtrauca dalību pētījumā. Pacients tika izslēgts no pilnas analīzes un drošuma komplekta.		
* p<0,05, ** p<0,001, salīdzinot ar bēta-1a interferonu.		
Visas klīnisko mērķa kritēriju analīzes tikai veiktas kā pilnas analīzes komplekts.		

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Informācija par farmakokinētiku iegūta par veselīgiem brīvprātīgiem pieaugušajiem, nieru transplantāta pieaugušiem recipientiem un multiplās sklerozes pacientiem.

Farmakoloģiski aktīvais metabolīts, kurš nodrošina zāļu efektivitāti, ir fingolimoda fosfāts.

Uzsūkšanās

Fingolimoda absorbcija ir lēna (t_{max} 12-16 stundas) un plaša ($\geq 85\%$). Šķietamā absolūtā perorālā biopieejamība ir 93% (95% ticamības intervāls: 79-111%). Līdzsvara koncentrācija asinīs tiek sasniegta 1-2 mēnešu laikā, kopš zāles sāktas lietot vienu reizi dienā, un līmenis līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 10 reizes augstāks nekā pēc sākotnējās devas lietošanas.

Pārtika neietekmē fingolimoda C_{max} vai kopējo iedarbību (AUC). Fingolimoda fosfāta C_{max} nedaudz samazinājās par 34%, bet AUC saglabājās nemainīgs. Tādēļ Gilenya var lietot neatkarīgi no pārtikas uzņemšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Fingolimods intensīvi nonāk eritrocītos, un asins šūnās esošā daļa ir 86%. Fingolimoda fosfāta uzņemšana asinīs šūnās ir mazāka – <17%. Fingolimods un fingolimoda fosfāts stipri piesaistās pie proteīniem (>99%).

Fingolimods plaši izkļiedējas organisma audos, un tā izkļiedes tilpums ir aptuveni $1\ 200 \pm 260$ litri. Pētījumā ar četriem veselīgiem indivīdiem, kuri saņēma vienu intravenozu ar radioaktīvu jodu marķētu fingolimoda analoga devu, pierādīts, ka fingolimods iekļūst smadzenēs. Pētījumā ar 13 vīriešu dzimtes multiplās sklerozes pacientiem, kuri saņēma 0,5 mg Gilenya dienā, vidējais fingolimoda (un

fingolimoda fosfāta) daudzums spermas ejakulātā līdzsvara stāvoklī bija apmēram 10 000 reizes mazāks nekā perorāli ieņemtajā devā (0,5 mg).

Biotransformācija

Cilvēkam fingolimods tiek pārveidots ar atgriezenisku stereoselektīvu fosforilēšanu par farmakoloģiski aktīvo fingolimoda fosfāta (S)-enantiomēru. Fingolimods tiek izvadīts ar oksidatīvu biotransformāciju, ko galvenokārt katalizē CYP4F2 un, iespējams, citi izoenzīmi, un sekojošu noārdīšanu līdzīgi taukskābēm par neaktīviem metabolītiem. Novērota arī farmakoloģiski neaktīvu nepolāru fingolimoda keramīda analogu veidošanās. Galvenais enzīms, kas atbildīgs par fingolimoda metabolismu ir gandrīz noteikts un tas varētu būt vai nu CYP4F2, vai CYP3A4.

Pēc vienreizējas iekšķīgas [¹⁴C]fingolimoda lietošanas galvenie ar fingolimodu saistītie savienojumi asinīs, kā noteikts pēc to ietekmes uz AUC līdz 34 dienas ilgi pēc pilnīgi radioaktīvi iezīmētu savienojumu devas lietošanas, ir pats fingolimods (23%), fingolimoda fosfāts (10%) un neaktīvi metabolīti (M3 karboksilskābes metabolīts (8%), M29 keramīda metabolīts (9%) un M30 keramīda metabolīts (7%)).

Eliminācija

Fingolimoda klīrenss asinīs ir $6,3 \pm 2,3$ l/h, bet vidējais šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir 6-9 dienas. Izvadīšanas terminālajā posmā fingolimoda un fingolimoda fosfāta līmenis asinīs pazeminās sinhroni, tādēļ abiem šiem savienojumiem eliminācijas pusperiods ir līdzīgs.

Pēc iekšķīgas lietošanas aptuveni 81% devas neaktīvu metabolītu formā tiek lēni izvadīti ar urīnu. Fingolimods un fingolimoda fosfāts neizmainītā formā ar urīnu netiek izvadīti, taču ir galvenie savienojumi fēcēs, kur katra šī savienojuma daudzums ir mazāks par 2,5% devas. Pēc 34 dienām izvadītais lietotās devas daudzums ir 89%.

Linearitāte

Pēc vairākkārtējas 0,5 mg vai 1,25 mg devas lietošanas vienu reizi dienā fingolimoda un fingolimoda fosfāta koncentrācija palielinās šķietami devai proporcionāli.

Īpašības specifiskās pacientu grupās

Fingolimoda un fingolimoda fosfāta farmakokinētika vīriešiem un sievietēm, dažādas etniskās izcelsmes pacientiem vai pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem neatšķiras.

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (A, B un C klase pēc *Child-Pugh*) fingolimoda C_{max} saglabājās nemainīgs, bet fingolimoda AUC palielinājās par attiecīgi par 12%, 44% un 103%. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) fingolimoda fosfāta C_{max} samazinājās par 22% un AUC būtiski nemainījās. Fingolimoda fosfāta farmakokinētiskās īpašības nav pētītas pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem fingolimoda šķietamais eliminācijas pusperiods saglabājās nemainīgs, bet pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem tas palielinājās par 50%.

Fingolimod nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietojot fingolimodu pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīniskā pieredze un farmakokinētiskie dati par pacientiem no 65 gadu vecuma ir ierobežoti. Pacientiem no 65 gadu vecuma Gilyena jālieto, ievērojot piesardzību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pediatriskiem pacientiem (10 gadus veciem un vecākiem) fingolimoda fosfāta koncentrācija šķietami palielinās proporcionāli devai starp 0,25 mg un 0,5 mg.

Fingolimoda fosfāta koncentrācija vienmērīgā stāvoklī ir aptuveni par 25% zemāka pediatriem pacientiem (10 gadus veciem un vecākiem), lietojot 0,25 mg vai 0,5 mg fingolimoda dienā, salīdzinot ar koncentrāciju pieaugušiem pacientiem, kuri ārstēti ar 0,5 mg fingolimoda vienu reizi dienā.

Nav pieejami dati par pediatriem pacientiem, kas jaunāki par 10 gadiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Fingolimoda drošuma īpašības vērtētas neklīniskajos pētījumos ar pelēm, žurkām, suņiem un mērkaķiem. Vairākām sugām galvenie mērķa orgāni bija limfātiskā sistēma (limfopēnija un limfātiska atrofija), plaušas (palielināta to masa, gludo muskuļu hipertrofija bronhoalveolārās saiknes vietā) un sirds (negatīva hronotropa iedarbība, asinsspiediena paaugstināšanās, perivaskulāras pārmaiņas un miokarda deģenerācija); tikai žurkām, 2 gadu pētījumā lietojot 0,15 mg/kg un augstākas devas, kas aptuveni 4 reizes pārsniedza cilvēka sistēmisko iedarbību (AUC), lietojot 0,5 mg dienas devu, mērķa orgāni bija arī asinsvadi (vaskulopātija).

Divus gadus ilgā bioloģiskā eksperimentā ar žurkām, kurām perorālā fingolimoda deva sasniedza maksimālo panesamo devu 2,5 mg/kg, kas atbilst aptuveni 50 reižu palielinājuma robežai, pamatojoties uz sistēmisko kopējo iedarbību (AUC) cilvēkam pēc 0,5 mg devas, netika iegūti pierādījumi par kancerogenitāti. Taču 2 gadus ilgā pētījumā ar pelēm, lietojot devas no 0,25 mg/kg, kas atbilst aptuveni 6 reižu palielinājuma robežai, pamatojoties uz sistēmisko kopējo iedarbību (AUC) cilvēkam pēc 0,5 mg dienas devas, tika novērota ļaundabīgas limfomas sastopamības palielināšanās.

Pētījumos ar dzīvniekiem fingolimods nebija ne mutagēns, ne klastogēns.

Fingolimods neietekmēja spermatozoīdu skaitu/kustīgumu un fertilitāti žurku tēviņiem un mātītēm devā līdz lielākajai pārbaudītajai devai (10 mg/kg), kas atbilst aptuveni 150 reižu palielinājuma robežai, pamatojoties uz sistēmisko kopējo iedarbību (AUC) cilvēkam pēc dienas devas 0,5 mg.

Devās no 0,1 mg/kg fingolimods žurkām bija teratogēns. Zāļu iedarbība žurkām, lietojot šo devu, bija līdzīga kā pacientiem, lietojot terapeitisko devu (0,5 mg). Biežākās augļa malformācijas vēdera dobumā bija atvērts arteriālais vads un sirds kambaru starpsienas defekti. Teratogēnā iedarbība trušiem nav pilnībā izvērtēta, tomēr, lietojot 1,5 mg/kg un augstākas devas novēroja embrija-augļa mirstības pieaugumu, un lietojot 5 mg/kg devu novēroja izdzīvojušo augļu skaita samazināšanos un augļu augšanas aizturi. Zāļu iedarbība trušiem, lietojot šo devu, bija līdzīga kā pacientiem.

Žurkām pēc devām, kas mātei neizraisīja toksicitāti, F1 paaudzes mazuļu dzīvildze agrīnā pēcdzemdību periodā bija mazināta. Taču fingolimoda iedarbība neietekmēja F1 ķermeņa masu, attīstību, uzvedību un fertilitāti.

Laktācijas laikā fingolimods izdalās eksperimenta dzīvnieku pienā koncentrācijā, kas ir 2-3 reizes lielāka par tā koncentrāciju mātes plazmā. Fingolimods un tā metabolīti grūsnām trušu mātītēm šķērsoja placentas barjeru.

Juvenilu dzīvnieku pētījumi

Divu toksicitātes pētījumu ar juvenilām žurkām rezultāti uzrādīja nelielu ietekmi uz neirobeheivoriālu atbildes reakciju, aizkavētu dzimumbriedumu un samazinātu imūno reakciju uz atkārtotu stimulāciju ar jūras molusku hemocianīnu (KLH), kas netika uzskatīta par nelabvēlīgu. Kopumā fingolimoda ietekme uz ārstēšanu juveniliem dzīvniekiem bija salīdzināma ar pieaugušām žurkām, lietojot līdzīgas devas, izņemot izmaiņas kaulu minerālajā blīvumā un neirobeheivoriāliem traucējumiem (samazinātu

dzirdes izbīļa reakciju), kas tika novēroti, lietojot devu 1,5 mg/kg un augstāku juveniliem dzīvniekiem un gludās muskulatūras hipertrofijas trūkumu juvenilu žurku plaušās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Gilena 0,25 mg cietās kapsulas

Kapsulas kodols

Mannīts

Hidroksilpropilceluloze

Hidroksiopropilbetadeks

Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukas tinte

Šellaka (E904)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Propilēnglikols (E1520)

Koncentrēts amonjaka šķīdums (E527)

Gilena 0,5 mg cietās kapsulas

Kapsulas kodols

Mannīts

Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Titāna dioksīds (E171)

Apdrukas tinte

Šellaka (E904)

Bezūdens etilspirts

Izopropilspirts

Butilspirts

Propilēnglikols (E1520)

Attīrīts ūdens

Koncentrēts amonjaka šķīdums (E527)

Kālija hidroksīds

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Titāna dioksīds (E171)

Dimetikons

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Gilena 0,25 mg cietās kapsulas

18 mēneši

Gilena 0,5 mg cietās kapsulas

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gylenia 0,25 mg cietās kapsulas

PVH/PVDH/alumīnija blisteri ar 28 cietajām kapsulām.

PVH/PVDH/alumīnija perforēts dozējamu vienību blisteris, kas satur 7 x 1 cietās kapsulas.

Gylenia 0,5 mg cietās kapsulas

PVH/PVDH/alumīnija blisteri ar 7, 28 vai 98 cietajām kapsulām vai vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 84 (3 iepakojumi pa 28) cietās kapsulas.

PVH/PVDH/alumīnija perforēts dozējamu vienību blisteris, kas satur 7 x 1 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Gilena 0,25 mg cietās kapsulas

EU/1/11/677/007-008

Gilena 0,5 mg cietās kapsulas

EU/1/11/677/001-006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 17. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 23. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Pirms GILENYA izplatīšanas uzsākšanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar nacionālo kompetento iestādi (NKI) jāaskaņo izglītojošo materiālu saturs un formāts, tostarp saziņas līdzekļi, izplatīšanas kārtība un jebkuri citi programmas aspekti.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kur tirgo GILENYA, visiem ārstiem, kuri plāno izrakstīt GILENYA, ir izsniegta papildināta produkta informācijas pakete veselības aprūpes speciālistam, tai skaitā:

1. Zāļu apraksts (ZA);
2. Ārsta kontrolsaraksts pieaugušiem un pediatriem pacientiem, kas jāapsver pirms Gilenya izrakstīšanas, tai skaitā informācija par grūtniecības gadījumu reģistru (*Pregnancy Exposure Registry*).
3. Pacienta / vecāku / aprūpētāja vadlīnijas, ar ko jānodrošina pacienti, viņu vecāki (vai likumīgie pārstāvji) un aprūpētāji.

4. Pacienta grūtniecības atgādinājuma kartīte, ar ko jānodrošina visi pacienti, viņu vecāki (vai likumīgie pārstāvji) un aprūpētāji, pēc nepieciešamības.

KontROLSARAKSTS ĀRSTAM

- Uzraudzības prasības ārstēšanas uzsākšanas brīdī:
Pirms pirmās devas
 - Veikt EKG sākumstāvoklī pirms pirmās GILENYA devas;
 - Veikt asinsspiediena mērījumu pirms pirmās GILENYA devas;
 - Veikt aknu funkciju pārbaudi pirms ārstēšanas uzsākšanas (6 mēnešu laikā);
 - Organizēt oftalmoloģisku novērtējumu pirms ārstēšanas uzsākšanas ar GILENYA pacientiem ar cukura diabētu vai ar uveītu anamnēzē.
 - Pirms terapijas uzsākšanas jābūt apstiprinātam negatīvam grūtniecības testa rezultātam.
Līdz 6 stundām pēc pirmās devas
 - Novērot pacientus 6 stundas pēc pirmās GILENYA devas lietošanas, vai neattīstās ar bradikardiju saistītas pazīmes un simptomi, ieskaitot sirdsdarbības ātruma un asinsspiediena mērījumus ik pēc stundas. Ir ieteicama nepārtraukta (reālā laika) EKG uzraudzība šo 6 stundu laikā;
 - Veikt EKG 6 stundu uzraudzības perioda beigās.
>6 līdz 8 stundām pēc pirmās devas
 - Ja pēc pirmās devas lietošanas pacienta sirdsdarbības ātrums pēc 6 stundām ir vislēnākais, salīdzinot ar sākumstāvokli, jāpagarina sirdsdarbības ātruma uzraudzība vēl vismaz uz 2 stundām un līdz tam brīdim, kad sirdsdarbības ātrums atkal palielinās.
- Ieteikumi par terapijas atsākšanu ar GILENYA pēc ārstēšanas pārtraukšanas:
Ir ieteicama tāda pati pacienta pirmās devas uzraudzība kā pie pirmreizējas GI lietošanas uzsākšanas, ja ārstēšana tiek pārtraukta
 - uz 1 vai vairākām dienām pirmo 2 ārstēšanas nedēļu laikā;
 - uz vairāk nekā 7 dienām 3. un 4. ārstēšanas nedēļas laikā;
 - uz vairāk nekā 2 nedēļām pēc vismaz 1 ārstēšanas mēneša.
- Ieteikumi uzraudzībai vienas nakts laikā pēc pirmās devas (vai, ja uzraudzība pēc pirmās devas lietošanas ir piemērojama terapijas atsākšanas gadījumā):
 - Pagarināt sirdsdarbības ātruma uzraudzību vismaz uz vienu nakti medicīnas iestādē un līdz simptomu izzušanai pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska iejaukšanās uzraudzības laikā, kad tiek uzsākta/atsākta ārstēšana. Pēc otrās GILENYA devas lietošanas jāatkārto tāda pati uzraudzība kā pēc pirmās devas;
 - Pagarināt sirdsdarbības ātruma uzraudzību vismaz uz vienu nakti medicīnas iestādē un līdz simptomu izzušanai pacientiem, kuriem:
 - jebkurā laikā rodas trešās pakāpes AV blokāde;
 - ja 6 stundu laikā:
 - a. sirdsdarbības ātrums <45 sitieni minūtē, <55 sitieni minūtē 12 gadus veciem un vecākiem pediatriem pacientiem, vai <60 sitieni minūtē pediatriem pacientiem vecumā no 10 līdz 12 gadiem;
 - b. sākas pirmreizēja otrās vai lielākas pakāpes AV blokāde;
 - c. QTc intervāls ≥ 500 msek.
- GILENYA ir kontrindicēta pacientiem ar:
 - zināmu imūndeficīta sindromu;
 - paaugstinātu oportūnistisko infekciju risku, tostarp imūnkompromitētajiem pacientiem (tostarp tiem, kas šobrīd saņem imūnsupresijas terapiju vai tiem pacientiem, kuri bijuši imūnkompromitēti iepriekšēju terapiju laikā);
 - smagām aktīvām infekcijām, aktīvām hroniskām infekcijām (hepatītu, tuberkulozi);
 - zināmiem aktīviem ļaundabīgiem audzējiem;
 - smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*);

- pēdējo 6 mēnešu laikā bijušu miokarda infarktu (MI), nestabilu stenokardiju, insultu/pārejošu išēmisku lēkmi (TIA), dekompensētu sirds mazspēju (ar nepieciešamību pacientu hospitalizēt) vai Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA) III/IV funkcionālās klases sirds mazspēju;
 - smagām sirds aritmijām, kur nepieciešama antiaritmijas terapija ar Ia vai III klases antiaritmiskām zālēm;
 - *Mobitz* II tipa otrās vai lielākas pakāpes AV blokādi, vai sinusa mezgla vājuma sindromu, ja netiek lietots kardiostimulators;
 - sākotnējo QTc intervālu ≥ 500 msek;
 - grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā, nelietojot efektīvu kontracepcijas metodi;
 - paaugstinātu jutību uz aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām.
- GILENYA nav ieteicama pacientiem ar:
 - sinuatriālo sirds blokādi;
 - QTc intervāla pagarināšanos >470 msek (pieaugušām sievietēm), QTc >460 msek (sieviešu dzimuma pediatriiskām pacientēm) vai >450 msek (pieaugušiem vīriešiem un vīriešu dzimuma pediatriiskiem pacientiem);
 - sirds apstāšanās anamnēzē;
 - nozīmīgu miega apnoju;
 - simptomātisku bradikardiju anamnēzē;
 - atkārtojusies sinkopi anamnēzē;
 - nekontrolētu hipertensiju.

Ja šādiem pacientiem tiek apsvērta ārstēšana ar GILENYA, sagaidāmajam ieguvumam jāpārsniedz iespējamais risks, un ir nepieciešama kardiologa konsultācija, lai noteiktu vispiemērotāko uzraudzību, ir ieteicama uzraudzības pagarināšana vismaz uz vienu nakti.

- GILENYA nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaikus lieto zāles, kuras samazina sirdsdarbības ātrumu. Ja šādiem pacientiem tiek apsvērta ārstēšana ar GILENYA, sagaidāmajam ieguvumam jāpārsniedz iespējamais risks, un ir nepieciešama kardiologa konsultācija par pāreju uz sirdsdarbības ātrumu nesamazinošām zālēm vai, ja tas nav iespējams, lai noteiktu vispiemērotāko uzraudzību. Ir ieteicama uzraudzības pagarināšana vismaz uz vienu nakti.
- GILENYA samazina limfocītu skaitu perifērajā asinsritē. Pirms ārstēšanas ar GILENYA uzsākšanas (6 mēnešu laikā vai pēc iepriekšējās ārstēšanas pārtraukšanas) un ārstēšanas laikā visiem pacientiem jākontrolē leikocītu skaits perifērajā asinsritē (CBC) (6 mēnešu laikā vai pēc iepriekšējās terapijas lietošanas pārtraukšanas). Ārstēšana jāpārtrauc, ja limfocītu skaits ir apstiprināts $<0,2 \times 10^9/l$. Atsākot ārstēšanu ar GILENYA, jālieto apstiprinātā 0,5 mg deva vienu reizi dienā (vai 0,25 mg vienu reizi dienā pediatriiskiem pacientiem, 10 gadus veciem un vecākiem ar ķermeņa masu ≤ 40 kg). Citi devas lietošanas režīmi nav apstiprināti.
- GILENYA piemīt imūnsupresīva iedarbība, kas palielina pacientu infekciju risku, tostarp, oportūnistisku infekciju risku, kas var būt fatālas, un palielina limfomu (tai skaitā *mycosis fungoides*) un citu ļaundabīgu audzēju veidošanos, jo sevišķi uz ādas. Pārraudzībai jāietver gan ādas ļaundabīgu veidojumu, gan *mycosis fungoides* uzraudzība. Ārstiem rūpīgi jānovēro pacienti, jo sevišķi tie, kuriem ir blakusslimības vai zināmi faktori, piemēram, iepriekš lietotas imūnsupresijas terapija. Ja pastāv aizdomas par šādu risku, ārstam jāizvērtē terapijas pārtraukšanas iespēja, balstoties uz katru individuālo gadījumu.
 - GILENYA ārstēšanas uzsākšana jāatliek pacientiem ar smagas pakāpes aktīvu infekciju līdz infekcijas izzušanai. Ja pacientam rodas nopietna infekcija, jāapsver GILENYA lietošanas pārtraukšana. Antineoplastiskos, imūnmodulējošos vai imūnsistēmu nomācošos līdzekļus nedrīkst lietot kopā ar GILENYA, jo pastāv aditīvas iedarbības risks uz imūno sistēmu. Šī paša iemesla dēļ lēmums par ilgstošu vienlaikus ārstēšanu ar kortikosteroīdiem jāpieņem tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas.

- Ir ieteicams veikt uzraudzību, vai neveidojas bazālo šūnu karcinoma un citi ādas ļaundabīgi veidojumi, tostarp, ļaundabīga melanoma, plakanšūnu karcinoma, Kapoši sarkoma un Merķeļa šūnu karcinoma, pirms ārstēšanas uzsākšanas veidot ādas pārbaudi un attiecīgi pēc tam šādu pārbaudi veicot katrus 6 līdz 12 mēnešus, ņemot vērā klīnisko vērtējumu. Ja tiek novēroti aizdomīgi ādas bojājumi, pacients jānosūta pie dermatologa. Pacienti jābrīdina par atrašanās saules staru ietekmē bez aizsardzības kaitīgumu. Šie pacienti nedrīkst saņemt kombinētu fototerapiju ar UV-B-starojumu vai PUVA-fotoķīmijterapiju.
- Izskaidrojiet pacientam, ka, ja ārstēšanas laikā un divu mēnešu laikā pēc terapijas ar GILENYA beigām viņam attīstās infekcijas simptomi, par to nekavējoties jāinformē savs ārsts.
 - Nekavējoties veiciet diagnostisko novērtējumu pacientiem ar pazīmēm un simptomiem, kas liecina par kriptokoku meningītu; un pozitīvas atbildes gadījumā, uzsāciet atbilstošu ārstēšanu. Aptuveni 2-3 gadus pēc ārstēšanas ir tikuši saņemti ziņojumi par kreptokoku meningītu (atsevišķos gadījumos- fatālu), lai gan nav zināma precīza saistība ar ārstēšanas ilgumu.
 - Ārstiem jābūt piesardzīgiem, izvērtējot MRI atradnēs klīniskos simptomus, kas liecina par PML. Ja rodas aizdomas par PML, ārstēšana ar GILENYA jāpārtrauc līdz brīdim, kamēr tiek izslēgta PML iespējamība. PML gadījumi bijuši pēc aptuveni 2-3 gadus lietotas monoterapijas, lai gan nav zināma precīza saistība ar ārstēšanas ilgumu.
 - Specifiski ieteikumi saistībā ar vakcināciju pacientiem, kuriem uzsākta ārstēšana ar GILENYA. Pārbaudiet *varicella zoster* vīrusa (VZV) antivielu stāvokli pacientiem, kuriem nav veselības aprūpes profesionāla apstiprinātas vējbaku slimības vēsturē vai pilnu vakcinācijas kursu pret vējbakām. Negatīvas atbildes gadījumā, ir ieteicams veikt pilnu vakcinācijas pret vējbakām kursu un ārstēšanas uzsākšana jāatliek par 1 mēnesi, lai būtu pilna vakcinācijas iedarbība.
 - Pēc reģistrācijas periodā ziņots par cilvēka papilomas vīrusa (HPV) infekciju, tai skaitā papilomu, displāziju, kārpām un ar HPV saistītu vēzi. Pacientiem ieteicams vēža skrīnings, ieskaitot Pap (*Papanicolaou*) testu, un vakcinācija pret ar HPV saistītu vēzi saskaņā ar standarta aprūpi.
- Jāapsver pilna oftalmoloģiska izmeklēšana:
 - 3-4 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas ar GILENYA, lai pēc iespējas ātrāk diagnosticētu ar zāļu lietošanu saistītās makulas tūskas radītos redzes traucējumus;
 - ārstēšanas laikā ar GILENYA pacientiem ar cukura diabētu vai ar uveītu anamnēzē.
- GILENYA piemīt teratogenitāte. Tā ir kontrindicēta sievietēm reproduktīvā vecumā (tai skaitā sievietēm pusaudžu vecumā), nelietojot efektīvu kontracepcijas metodi un grūtniecēm.
 - Pirms ārstēšanas uzsākšanas jābūt apstiprinātam negatīvam grūtniecības testa rezultātam un tas jāatkārto pēc piemērotiem intervāliem.
 - Sievietes reproduktīvā vecumā, tai skaitā sievietes pusaudžu vecumā, viņu vecāki (vai likumīgie pārstāvji), aprūpētāji, pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri pēc tam, jākonsultē par GILENYA radītiem nopietniem riskiem auglim, un jāizsniedz pacienta grūtniecības atgādinājuma kartīte.
 - Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un divus mēnešu pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.
 - Ārstēšanās laikā pacientei nedrīkst iestāties grūtniecība. Ja sievietei iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā, GILENYA lietošana jāpārtrauc. Pārtraucot GILENYA terapiju

grūtniecības dēļ vai pirms grūtniecības plānošanas, jāapsver iespējama slimības aktivitātes atgriešanās. Jāinformē, ka pastāv ar GILENYA terapiju saistītas kaitīgas iedarbības risks auglim un ka ir jāveic ultrasonogrāfijas izmeklējumi.

- GILENYA lietošana jāpārtrauc 2 mēnešus pirms grūtniecības plānošanas.
- Ārsti tiek aicināti iesaistīt grūtnieces (vai grūtnieces var pašas reģistrēties) GILENYA grūtniecības reģistrā.
- Aknu funkcija jāpārbauda ārstēšanas ar GILENYA laikā 1., 3., 6., 9. un 12. mēnesī un periodiski pēc tam; jālieto apstiprinātā deva. Atsākot ārstēšanu ar GILENYA, jālieto apstiprinātā 0,5 mg deva vienu reizi dienā (vai 0,25 mg vienu reizi dienā pediatriskiem pacientiem, 10 gadus veciem un vecākiem ar ķermeņa masu ≤ 40 kg). Citi devas lietošanas režīmi nav apstiprināti.
- Pēc reģistrācijas periodā atsevišķiem pacientiem, kuri pārtraukuši GILENYA lietošanu, retos gadījumos ir tikuši novēroti smagi slimības paasinājuma gadījumi. Jāapsver ārkārtēji augstas slimības aktivitātes iespējamība.
- Ir saņemti ziņojumi par krampjiem, tostarp epileptisku stāvokli. Ārstiem jāievēro piesardzība, vai nerodas krampji, jo sevišķi tiem pacientiem, kuriem ir blakusslimības vai pacientiem ar anamnēzē iepriekš esošu epilepsiju vai epilepsiju ģimenes anamnēzē.
- Ārstam ik gadu jāpārvērtē ārstēšanas ar GILENYA sniegtais ieguvums pret risku katram pacientam, īpaši pediatriskiem pacientiem.
- Ārstam jānodrošina pacients/vecāki/aprūpētājs ar pacienta/vecāku/aprūpētāja vadlīnijām un pacienta grūtniecības atgādinājuma kartīti.

Drošuma profils pediatriskiem pacientiem ir līdzīgs pieaugušu pacientu drošuma profilam, tādējādi, brīdinājumi un piesardzība pieaugušiem pacientiem attiecas arī uz pediatriskiem pacientiem.

Īpaši ar pediatriskiem pacientiem, ārstiem arī:

- jāizvērtē Tannera skala un jāizmēra garums un ķermeņa masa kā daļu no standarta aprūpes;
- jāveic kardiovaskulārā uzraudzība;
- iespējamās bradiartitmijas dēļ jāievēro piesardzība, lietojot pirmo devu/ pacientiem mainot devu no 0,25 uz 0,5 mg dienā;
- jāuzrauga pacients, vai nerodas depresijas un trauksmes pazīmes un simptomi;
- jāuzsver zāļu atbilstība un nepareiza lietošana pacientiem, jo īpaši ārstēšanas pārtraukšana un atkārtota kardiovaskulārās uzraudzības nepieciešamība;
- jāuzsver GILENYA imūnsupresīvais efekts;
- jāapsver pilnīga vakcinācijas shēma pirms GILENYA lietošanas uzsākšanas;
- jānodrošina informācija par krampju uzraudzību.

Pacienta / vecāku / aprūpētāja vadlīnijas

Pacienta/vecāku/aprūpētāja vadlīnijām jāsaturs sekojoši vēstījuma pamatelementi:

- kas ir GILENYA un kā tā darbojas;
- kas ir multiplā skleroze;
- pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem rūpīgi jāizlasa lietošanas instrukcija un tā jāsaģlabā gadījumā, ja ārstēšanas laikā to vajadzēs pārlasīt;
- nevēlamo blakusparādību ziņošanas nozīmīgums;
- pacientam jābūt EKG sākumstāvoklī un asinsspiediena mērījumiem pirms pirmās GILENYA devas;

- nepieciešams novērot sirdsdarbības ātrumu 6 stundas vai ilgāk pēc pirmās GILENYA devas, tai skaitā ar sirdsdarbības ātruma un asinsspiediena mērījumiem ik pēc stundas. Pacientus var būt uzraudzījis ar nepārtrauktu EKG pirmo 6 stundu laikā. Jāveic EKG arī 6. stundā, un dažos gadījumos uzraudzība var tikt pagarināta līdz palikšanai uz nakti medicīniskajā iestādē;
- pacientiem jāsažinās ar ārstu gadījumā, ja ārstēšana tika pārtraukta, jo varētu būt nepieciešama tāda pati novērošana kā pēc 1. devas lietošanas, atkarībā no pārtraukuma ilguma un laika, kopš ārstēšanas uzsākšanas ar GILENYA;
- pacientiem nekavējoties jāziņo par simptomiem, kuri norāda uz samazinātu sirdsdarbības ātrumu (piemēram, reibonis, vertigo, slikta dūša vai sirdsklauves) pēc pirmās GILENYA devas lietošanas;
- GILENYA nav ieteicama pacientiem ar sirds slimībām vai tiem, kuri lieto zāles, kuras arī pazemina sirdsdarbības ātrumu, un viņiem vajag pateikt jebkuram apmeklējamam ārstam, ka viņi tiek ārstēti ar GILENYA;
- infekcijas pazīmes un simptomi, par kuriem nepieciešams nekavējoties ziņot savam ārstam ārstēšanas ar GILENYA laikā un divu mēnešu laikā pēc ārstēšanas beigām;
- nepieciešamību veikt vēža skrīningu, ieskaitot Pap testu, un vakcināciju pret ar HPV saistītu vēzi saskaņā ar standarta aprūpi, izvērtēs ārsts;
- nekavējoties jāziņo savam ārstam par jebkādiem redzes traucējumiem ārstēšanas ar GILENYA laikā un divu mēnešu laikā pēc ārstēšanas beigām.
- GILENYA ir teratogēna. Sievietes reproduktīvā vecumā, tai skaitā sievietes pusaudžu vecumā:
 - pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri pēc tam ārstam jāinformē par GILENYA radītiem nopietniem riskiem auglīm un kontrindikāciju grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā, nelietojot efektīvu kontracepcijas metodi, un jāizsnieg pacienta grūtniecības atgādinājuma kartīte;
 - jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanas ar GILENYA uzsākšanas;
 - jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas ar GILENYA laikā un vismaz divu mēnešu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas;
 - nekavējoties jāinformē ārsts, ja konstatēta grūtniecība (plānota vai neplānota) ārstēšanas ar GILENYA laikā un vismaz divus mēnešu laikā pēc ārstēšanas ar GILENYA pārtraukšanas;
- aknu funkciju pārbaude jāveic pirms ārstēšanas ar GILENYA uzsākšanas un ārstēšanas ar GILENYA laikā 1., 3., 6., 9. un 12. mēnesī un periodiski pēc tam kontrolēt aknu funkciju;
- ir saņemti ziņojumi par ādas vēzi pacientiem ar multiplo sklerozi, kuri ārstēti ar GILENYA. Pacientam nekavējoties jāinformē savs ārsts, ja pamana jebkādas ādas mezglus (piemēram, spīdīgus, pērļveidīgus mezgliņus), ādas veidojumus vai vaļējus jēlumus, kas nesadzīst vairākas nedēļas. Ādas vēža simptomi var ietvert patoloģisku ādas audu augšanu vai izmaiņas tajos (piemēram, neparastas dzimumzīmes), kurām ar laiku mainās krāsa, forma vai izmērs;
- var rasties krampju lēkme. Jāinformē ārsts, ja anamnēzē vai ģimenes anamnēzē bijusi epilepsija;
- pārtraucot GILENYA terapiju, var atgriezties slimības aktivitāte. Ārsts izlems par to, vai un kā pacientu uzraudzīt pēc GILENYA lietošanas pārtraukšanas.

Īpaši pediatriem pacientiem

Jāapsver sekojošais:

- ārstiem ir ieteicams izvērtēt Tannera skalu un izmērīt garumu un ķermeņa masu kā daļu no standarta aprūpes;
- lietojot GILENYA pirmo devu, jāievēro piesardzība, kā arī pacientiem mainot dienas devu no 0,25 mg uz 0,5 mg dienā;
- ir zināms par depresijas un nemiera rašanos pacientiem, ar palielinātu tendenci multiplās sklerozes pacientu populācijā un ir ziņots arī pediatriem pacientiem, kuri ārstēti ar GILENYA;
- kardiovaskulāra uzraudzība;
- pacienti jāpārliedzina atbilstošai zāļu lietošanai un jāizvairās no nepareizas lietošanas, jo īpaši attiecībā uz ārstēšanas pārtraukšanu un atkārtotas kardiovaskulārās uzraudzības nepieciešamību;
- infekcijas pazīmes un simptomi;
- norādījumi par krampju uzraudzību.

Pacienta grūtniecības atgādinājuma kartīte

Īpašā pacienta grūtniecības atgādinājuma kartīte ietver šādus galvenos ziņojumus:

- GILENYA ir kontrindicēta grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, nelietojot efektīvu kontracepcijas metodi.
 - Pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri pēc tam ārsti konsultēs par GILENYA teratogēnu risku un nepieciešamajiem pasākumiem, lai mazinātu šo risku.
 - Pacienti jālieto efektīva kontracepcijas metode GILENYA lietošanas laikā.
 - Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests un ārstam jāpārbauda, lai testa rezultāts ir negatīvs. Tas jāatkārto ar atbilstošiem intervāliem.
 - Ārsts informēs pacientus par nepieciešamību lietot efektīvu kontracepciju ārstēšanas laikā un 2 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.
 - Ārsti sniegs konsultācijas grūtniecības gadījumā un veiks jebkuras grūtniecības iznākuma novērtēšanu.
 - Ārstēšanas laikā sievietēm nedrīkst iestāties grūtniecība. Ja sievietei iestājas grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību, GILENYA lietošana jāpārtrauc.
 - Pacienti nekavējoties jāinformē ārsti, ja pēc GILENYA terapijas pārtraukšanas pasliktinās multiplās sklerozes simptomi.
 - Sievietēm, kas grūtniecības laikā lietoja GILENYA, iesaka reģistrēties grūtniecības reģistrā, kas uzrauga grūtniecības rezultātus.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Veikt prospektīvu kohortas pētījumu, balstoties uz <i>CHMP</i> apstiprinātu protokolu, izvērtējot sirds-asinsvadu blakusparādību biežumu pacientiem, kuri uzsāk ārstēšanu ar GILENYA, lai ārstētu recidivējošu-remitējošu multiplo sklerozi.	Pētījuma gala ziņojums līdz 2020. gada 15. decembrim.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GILENYA 0,25 mg cietās kapsulas
fingolimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 0,25 mg fingolimoda (hidrohlorīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Katru kapsulu norīt veselu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/677/008 28 kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

GILENYA 0,25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM, KAS SATUR DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GILENYA 0,25 mg cietās kapsulas
fingolimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 0,25 mg fingolimoda (hidrohlorīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Katru kapsulu norīt veselu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/677/007 7 x 1 cietā kapsula

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

GILENYA 0,25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS VIENAM IEPAKOJUMAM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GILENYA 0,25 mg cietās kapsulas
fingolimodum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GILENYA 0,25 mg

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GILENYA 0,5 mg cietās kapsulas
fingolimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 0,5 mg fingolimoda (hidrohlorīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 cietās kapsulas
98 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Katru kapsulu norīt veselu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

GILENYA 0,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM – IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GILENYA 0,5 mg cietās kapsulas
fingolimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 0,5 mg fingolimoda (hidrohlorīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 cietās kapsulas
28 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Katru kapsulu norīt veselu

Lai atvērtu: stingri piespiežot 1. izcilni, pavelciet 2. izcilni.

Nedēļa
Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

GILENYA 0,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GILENYA 0,5 mg cietās kapsulas
fingolimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 0,5 mg fingolimoda (hidrohlorīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 84 (3 iepakojumi pa 28) cietās kapsulas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Katru kapsulu norīt veselu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/677/004 84 kapsulas (3 iepakojumi pa 28)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

GILENYA 0,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM – IEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GILENYA 0,5 mg cietās kapsulas
fingolimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 0,5 mg fingolimoda (hidrohlorīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 cietās kapsulas. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Katru kapsulu norīt veselu

Lai atvērtu: stingri piespiežot 1. izcilni, pavelciet 2. izcilni.

Nedēļa

Pirmdiena

Otrdiena

Trešdiena

Ceturtdiena

Piektdiena

Sestdiena

Svētdiena

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/677/004 84 kapsulas (3 iepakojumi pa 28)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

GILENYA 0,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE, KAS SATUR PERFORĒTUS DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERUS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GILENYA 0,5 mg cietās kapsulas
fingolimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 0,5 mg fingolimoda (hidrohlorīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Katru kapsulu norīt veselu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/677/001 7 x 1 cietā kapsula

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

GILENYA 0,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GILENYA 0,5 mg cietās kapsulas
fingolimodum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
IEPAKOJUMA BLISTERIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GILENYA 0,5 mg

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

4. SĒRIJAS NUMURS

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GILENYA 0,5 mg cietās kapsulas
fingolimodum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Gilenya 0,25 mg cietās kapsulas Gilenya 0,5 mg cietās kapsulas fingolimods (*fingolimodum*)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Gilenya un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Gilenya lietošanas
3. Kā lietot Gilenya
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Gilenya
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Gilenya un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Gilenya

Gilenya aktīvā viela ir fingolimods.

Kādam nolūkam Gilenya lieto

Gilenya lieto recidivējošas-remitējošas multiplās sklerozes (MS) ārstēšanai pieaugušiem un bērniem un pusaudžiem (10 gadus veciem un vecākiem) pacientiem, jeb konkrētāk:

- pacientiem, kuriem ārstēšana ar MS ārstēšanas metodi nebija efektīva, vai
- pacientiem ar ātri progresējošu smagu MS.

Gilenya nevar izārstēt no MS, taču palīdz mazināt recidīvu skaitu un palēnina MS izraisīto fizisko ierobežojumu progresēšanu.

Kas ir multiplā skleroze

MS ir ilgstoši noritoša slimība, kas skar centrālo nervu sistēmu (CNS), ko veido galvas un muguras smadzenes. MS gadījumā iekaisums iznīcina nervu aizsargapvalku (ko sauc par mielīnu) CNS, tādēļ nervi vairs nespēj pareizi darboties. Šo parādību sauc par demielināciju.

Recidivējošas-remitējošas MS raksturīgas atkārtotas nervu sistēmas simptomu lēkmes (recidīvi), kas ir CNS iekaisuma izpausmes. Dažādiem pacientiem simptomi atšķiras, taču parasti tās ir pārvietošanās grūtības, nejutīgums, redzes traucējumi vai līdzsvara traucējumi. Recidīva simptomi pēc tā beigšanās var izzust pilnīgi, taču ir izpausmes, kas var saglabāties.

Kā Gilenya darbojas

Gilenya palīdz novērst imūnās sistēmas uzbrukumu CNS, samazinot dažu veidu leikocītu (limfocītu) spēju brīvi pārvietoties organismā un neļaujot tiem nonākt galvas un muguras smadzenēs. Tas ierobežo MS izraisīto nervu bojājumu. Gilenya arī samazina dažas Jūsu organisma imūnās reakcijas.

2. Kas Jums jāzina pirms Gilenya lietošanas

Nelietojiet Gilenya šādos gadījumos

- ja Jums ir **samazināta imūnā reakcija** (imūndeficīta sindroma, slimības vai imūno sistēmu nomācošu zāļu lietošanas dēļ);
 - ja Jums ir **smaga aktīva infekcija vai aktīva hroniska infekcija**, piemēram, hepatīts vai tuberkuloze;
 - ja Jums ir **aktīvs vēzis**;
 - ja Jums ir **smagi aknu darbības traucējumi**;
 - **ja pēdējo 6 mēnešu laikā Jums ir bijis miokarda infarkts, stenokardija, insults vai pazīmes par insultu vai noteikta veida sirds mazspēja**;
 - ja Jums ir noteikta tipa **neregulāra vai traucēta sirdsdarbība** (aritmija), arī pacienti, kuriem elektrokardiogrammā (EKG) pirms Gilenya lietošanas uzsākšanas ir pagarināts QT intervāls;
 - **ja lietojat vai esat nesen lietojis zāles neregulāras sirdsdarbības jeb aritmijas ārstēšanai**, piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu, amiodaronu vai sotalolu;
 - ja Jūs esat **grūtniece vai sieviete reproduktīvā vecumā, nelietojot efektīvu kontracepcijas metodi**;
 - **ja Jums ir alerģija** pret fingolimodu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja kāds no šiem gadījumiem attiecas uz Jums, **pastāstiet par to savam ārstam, nelietojot Gilenya.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Gilenya lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- **ja Jums ir nopietnas problēmas ar elpošanu gulēšanas laikā (smaga miega apnoja)**;
- **ja Jums teikts, ka Jūsu kardiogrammā ir redzami sirdsdarbības traucējumi**;
- **ja Jums ir lēnas sirdsdarbības simptomi (piemēram, reibonis, slikta dūša vai sirdsklauves)**.
- **ja lietojat vai esat lietojis sirdsdarbības ātrumu palēninošas zāles** (tādas kā bēta blokātori, verapamils, diltiazēms vai ivabradīns, digoksīns, antiholīnesterāzes līdzekļi vai pilokarpīns);
- **ja Jums anamnēzē ir pēkšņš samaņas zudums vai ģībonis (sinkope)**;
- **ja Jūs plānojat vakcinēties**;
- **ja Jums nekad nav bijušas vējbakas**;
- **ja Jums ir vai ir bijuši redzes traucējumi** vai citas tūskas izpausmes centrālajā redzes zonā (makula) acs dibenā (šo stāvokli sauc par makulas tūsku, skatīt zemāk), acs iekaisums vai infekcija (uveīts), **kā arī tad, ja Jums ir cukura diabēts** (kas var izraisīt acu bojājumus);
- **ja Jums ir aknu darbības traucējumi**;
- ja Jums ir **paaugstināts asinsspiediens, ko nevar kontrolēt ar zālēm**;
- ja Jums ir **smagi plaušu darbības traucējumi** vai smēķēšanas izraisīts klepus.

Ja kāds no šiem gadījumiem attiecas uz Jums, **pirms Gilenya lietošanas pastāstiet par to savam ārstam.**

Lēna sirdsdarbība (bradikardija) un neregulāra sirdsdarbība

Terapijas sākumā vai pēc pirmās 0,5 mg devas lietošanas, mainot Jūsu devu no 0,25 mg dienas devas, Gilenya izraisa sirdsdarbības palēnināšanos. Tādēļ Jums var rasties reibonis vai nogurums, varat sajūst savu sirdsdarbību un var pazemināties asinsspiediens. **Ja šāda iedarbība ir ļoti izteikta, pastāstiet par to savam ārstam, jo Jums nekavējoties var būt nepieciešama ārstēšana.** Gilenya var izraisīt arī neregulāru sirdsdarbību, īpaši pēc pirmās devas lietošanas. Neregulāra sirdsdarbība parasti izzūd ātrāk nekā vienas dienas laikā. Palēnināta sirdsdarbība parasti normalizējas viena mēneša laikā.

Pēc Gilenya pirmās devas lietošanas vai pēc pirmās 0,5 mg devas lietošanas, mainot Jūsu devu no 0,25 mg dienas devas, ārsts lūgs Jūs uzturēties ārsta praksē vai klīnikā vismaz 6 stundas, mērot pulsu un asinsspiedienu ik pēc stundas, lai blakusparādību gadījumā, kas attīstās uzsākot ārstēšanu, Jums varētu sniegt atbilstošu palīdzību. Jums veiks elektrokardiogrammu pirms pirmās Gilenya devas lietošanas un pēc 6 stundu uzraudzības perioda. Jūsu ārsts var novērot Jūsu kardiogrammu nepārtraukti šī laika garumā. Ja pēc 6 stundu uzraudzības perioda, Jums ir ļoti mazs vai samazināts sirdsdarbības ātrums, Jūsu kardiogrammā ir redzami sirdsdarbības traucējumi, Jūs var būt vajadzēs novērot ilgāku laika periodu (vēl vismaz 2 stundas un, iespējams, nakts laikā), kamēr iepriekšminētie simptomi

neizzudīs. Tas pats varbūt būs piemērojams Jums, ja atsāksit Gilenya lietošanu pēc pārtraukuma, atkarībā gan no pārtraukuma ilguma, gan no tā, cik ilgi Jūs bijāt lietojis Gilenya pirms pārtraukuma.

Ja Jums ir, vai Jums pastāv neregulāras vai patoloģiskas sirdsdarbības risks, ja Jūsu kardiogrammā ir redzami sirdsdarbības traucējumi, Jums ir sirds slimība vai sirds mazspēja, Gilenya varbūt nav piemērota Jums.

Ja Jums anamnēzē ir pēkšņs samaņas zudums vai samazināts sirdsdarbības ātrums, Gilenya varbūt nav piemērota Jums. Kardiologs (sirds speciālists) izvērtēs Jūsu stāvokli, lai dotu Jums padomu, ka Jums vajag uzsākt ārstēšanu ar Gilenya, ieskaitot uzraudzību vienas nakts laikā.

Ja Jūs lietojat zāles, kas var izraisīt Jūsu sirdsdarbības ātruma samazināšanos, Gilenya varbūt nav piemērota Jums. Jums būs nepieciešama kardiologa konsultācija, kuras laikā viņš pārbaudīs, vai Jūs varētu pāriet uz citām zālēm, kuras nesamazina sirdsdarbības ātrumu, lai ārstēšana ar Gilenya būtu iespējama. Ja šāda pāreja nav iespējama, kardiologs dos Jums padomu, ka Jums vajag uzsākt ārstēšanu ar Gilenya, ieskaitot uzraudzību vienas nakts laikā.

Ja Jums nekad nav bijušas vējbakas

Ja Jums nekad nav bijušas vējbakas, ārsts pārbaudīs Jūsu imunitāti pret tās izraisīto vīrusu (*varicella zoster* vīruss). Ja neesat pasargāts no šī vīrusa, pirms Gilenya lietošanas sākšanas Jums, iespējams, būs jāvakcinējas. Šādā gadījumā ārsts atliks Gilenya lietošanas sākumu uz vienu mēnesi, lai veiktu pilnu vakcinācijas kursu.

Infekcijas

Gilenya samazina leikocītu (sevišķi limfocītu) skaitu. Leikocīti apkaro infekciju. Gilenya lietošanas laikā (un līdz 2 mēnešus pēc lietošanas pārtraukšanas) Jums vieglāk var rasties infekcija. Ja Jums ir kāda infekcija, tā var kļūt smagāka. Infekcijas var būt nopietnas un bīstamas dzīvībai. Ja domājat, ka Jums ir infekcija, ja Jums ir drudzis, ir sajūta, ka esat saslimis ar gripu, vai ir galvassāpes kopā ar stīvu kaklu, paaugstinātu jutību pret gaismu, sliktu dūšu un/vai apjukumu (to var izraisīt sēnīšu infekcija un šīs var būt meningīta pazīmes), nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, jo tā var būt nopietna un dzīvību apdraudoša. Ja Jūs uzskatāt, ka Jūsu MS pasliktinās (piemēram, vājums vai redzes izmaiņas) vai Jūs pamanāt jebkādas jaunus simptomus, konsultējieties ar savu ārstu nekavējoties, jo tie var būt retu smadzeņu bojājumu simptomi, ko izraisa infekcija, un ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML). PML ir nopietns stāvoklis, kas var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi.

Ir saņemti ziņojumi par cilvēka papilomas vīrusa (HPV) infekciju un saistītiem vēža paveidiem, piemēram, dzemdes kakla vēzi pacientiem, kas ārstēti ar Gilenya. Jūsu ārsts var ieteikt veikt vēža skrīningu un vakcināciju pret cilvēka papilomas vīrusu. Ja Jūs esat sieviete, ārsts ieteiks arī HPV skrīningu.

Makulas tūska

Tad, ja Jums ir vai ir bijuši redzes traucējumi vai citas acs dibenā esošās centrālās redzes zonas (makulas) pietūkuma izpausmes, acs iekaisums vai infekcija (uveīts) vai cukura diabēts, pirms Gilenya lietošanas sākšanas ārsts var vēlēties, lai veicatu acu izmeklēšanu.

Ārsts var arī vēlēties, lai acu izmeklēšana Jums tiek veikta 3 līdz 4 mēnešus pēc Gilenya lietošanas sākšanas.

Makula ir neliela tīklenes zona acs aizmugurē, kas ļauj skaidri un asi saskatīt formu, krāsu un detaļas. Gilenya var izraisīt makulas pietūkumu, un šo parādību sauc par makulas tūska. Parasti tā radusies Gilenya lietošanas pirmajos 4 mēnešos.

Lielāka makulas tūskas rašanās iespēja ir tad, ja Jums ir **cukura diabēts** vai ir bijis acs iekaisums, ko sauc par uveītu. Šajos gadījumos Jūsu ārsts Jums veiks regulāras acu pārbaudes, lai diagnosticētu makulas tūska.

Ja Jums ir bijusi makulas tūska, pirms atsākt ārstēšanu ar Gilenya, pastāstiet par to savam ārstam.

Makulas tūskas izpausmes var līdzināties dažiem no MS lēkmei raksturīgajiem redzes simptomiem (optiskam neirītam). Agrīni tās gaitā simptomu var arī nebūt. Noteikti pastāstiet savam ārstam par jebkādam redzes pārmaiņām. Ārsts var vēlēties, lai Jums tiktu veikta acu izmeklēšana, īpaši tad, ja:

- redzes centrs miglojas vai tajā rodas ēnas;
- redzes centrā Jums veidojas akls plankums;
- Jums ir grūtības saskatīt krāsu vai sīkas detaļas.

Aknu darbības izmeklējumi

Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi, Jūs nedrīkstat lietot Gilenya. Gilenya var ietekmēt aknu darbību. Iespējams, ka nekādi simptomi nerodas, taču tad, ja Jūsu āda vai acu baltumi kļūst dzelteni, urīns kļūst neierasti tumšs vai Jums ir neizskaidrojama šķebnāšana un vemšana, **nekavējoties par to paziņojiet savam ārstam.**

Ja pēc Gilenya lietošanas sākšanas Jums rodas kāds no šiem simptomiem, **nekavējoties pastāstiet par tiem savam ārstam.**

Ārstēšanas pirmo divpadsmit mēnešu laikā ārsts veiks regulārus laboratoriskos asins izmeklējumus, lai kontrolētu aknu darbību. Ja izmeklējumu rezultāti liecinās par aknu darbības traucējumiem, Jums var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar Gilenya.

Paaugstināts asinsspiediens

Tā kā Gilenya nedaudz paaugstina asinsspiedienu, Jūsu ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asinsspiedienu.

Plaušu funkciju traucējumi

Gilenya nedaudz ietekmē plaušu funkcijas. Pacientiem ar plaušu darbības traucējumiem vai smēķēšanas izraisītu klepu var būt paaugstināts nevēlamo blakusparādību rašanās risks.

Asins šūnu skaits

Vēlamā Gilenya lietošanas iedarbība ir leukocītu skaita mazināšanās asinīs. Parasti 2 mēnešu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas leukocītu skaits normalizējas. Ja Jums jāveic kādi asins izmeklējumi, pastāstiet ārstam, ka lietojat Gilenya. Citādi ārsts var arī nesaprast izmeklējuma rezultātus, bet dažu veidu asins izmeklējumiem ārstam var būt nepieciešams iegūt lielāku asins paraugu nekā parasti.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar Gilenya ārsts pārbaudīs, vai Jūsu asinīs ir pietiekams balto asins šūnu skaits, un var vēlēties regulāri veikt atkārtotas pārbaudes. Ja Jums būs samazināts balto asins šūnu skaits, Jums var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar Gilenya.

Atgriezeniskais mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES)

Ziņots par retiem tā saucamā atgriezeniskā mugurējās encefalopātijas sindroma (*posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*) gadījumiem, MS pacientiem, ārstētiem ar Gilenya. Var rasties sekojoši simptomi: pēkšņas stipras galvassāpes, apjukums, krampji un redzes traucējumi. Pastāstiet savam ārstam, ja, ārstējoties ar Gilenya, Jums rodas jebkādi no šiem simptomiem.

Ādas vēzis

Ir ziņots par ādas vēzi MS pacientiem, kuri ārstēti ar Gilenya. Konsultējieties ar savu ārstu nekavējoties, ja pamanāt jebkādas ādas mezgliņus (piemēram, spīdīgus, perlamutra mezgliņus), plankumus vai atvērtas brūces, kas nesadzīst nedēļām ilgi. Ādas vēža simptomi ietver ādas izmainītu augšanu vai ādas audu izmaiņas (piemēram, neparastas dzimumzīmes) ar krāsas, formas vai izmēra izmaiņām laika gaitā. Pirms Gilenya lietošanas uzsākšanas nepieciešams veikt ādas pārbaudi, lai pārbaudītu, vai Jums ir ādas mezgliņi. Ārstēšanas ar Gilenya laikā, Jūsu ārsts veiks Jums regulāras ādas pārbaudes. Ja Jums rodas problēmas ar ādu, Jūsu ārsts var Jūs nosūtīt pie dermatologa, kurš pēc konsultācijas var pieņemt lēmumu, ka Jums ir nepieciešama regulāra apskate.

Saules iedarbība un aizsardzība pret sauli

Fingolimods pavājina imūno sistēmu. Tas palielina vēža, galvenokārt ādas vēža, attīstības risku. Jums jāierobežo saules un UV iedarbība:

- valkājot piemērotu nosedzošu apģērbu;
- regulāri lietojot saules aizsargkrēmu ar augstas pakāpes UV filtru.

Netipiski smadzeņu bojājumi, kas saistīti ar multiplās sklerozes recidīvu

Retos gadījumos ziņots par netipiski lieliem smadzeņu bojājumiem, kas saistīti ar multiplās sklerozes recidīvu, pacientiem, kurus ārstēja ar Gilenya. Smaga recidīva gadījumā Jūsu ārsts apsvērs MRI veikšanu, lai novērtētu šo stāvokli in izlemtu, vai Jums jāpratrauc lietot Gilenya.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Gilenya lietošana grūtniecības laikā var kaitēt nedzimušajam bērnam. Pirms sākat ārstēšanu ar Gilenya, ārsts izskaidros risku un lūgs Jums veikt grūtniecības testu, lai pārliecinātos, ka Jums nav grūtniecības. Jūsu ārsts Jums izsniegs kartīti, kurā būs izskaidrots, kāpēc Gilenya lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Tajā būs arī izskaidrots, kas Jums jā dara, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās Gilenya lietošanas laikā. Ārstēšanas laikā un 2 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt apakšpunktu „Grūtniecība un barošana ar krūti”).

MS pasliktināšanās pēc ārstēšanas ar Gilenya pārtraukšanas

Nepārtrauciet Gilenya lietošanu un nemainiet tā devu, pirms tam to nepārrunājot ar savu ārstu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja domājat, ka Jūsu MS pasliktinās pēc ārstēšanas ar Gilenya pārtraukšanas. Tas var būt nopietni (skatīt 3. punktā “Ja pārtraucat lietot Gilenya” un 4. punktā Iespējamās blakusparādības”).

Pāreja no citām zālēm uz Gilenya

Jūsu ārsts var nekavējoties veikt terapijas maiņu no ārstēšanas ar bēta-interferonu, glatiramera acetātu vai dimetilfumarātu uz ārstēšanu ar Gilenya, ja Jums nav iepriekšējās terapijas izraisītu izmaiņu pazīmju. Jūsu ārsts var lūgt Jums veikt asins analīzes, lai izslēgtu šādas izmaiņas. Pēc ārstēšanas ar natalizumabu pārtraukšanas Jums var būt jānogaida 2-3 mēneši pirms uzsākt ārstēšanu ar Gilenya. Lai veiktu maiņu no teriflunomida, Jūsu ārsts var Jums ieteikt pagaidīt noteiktu laiku vai veikt paātrinātas eliminācijas procedūru. Ja Jūs lietojat alemtuzumabu, ir nepieciešams rūpīgs izvērtējums un pārrunas ar Jūsu ārstu, lai izlemtu, vai Gilenya ir piemērota Jums.

Gados vecāki cilvēki

Pieredze par Gilenya lietošanu gados vecākiem pacientiem no 65 gadu vecuma ir ierobežota. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas kādas bažas.

Bērni un pusaudži

Gilenya nav paredzēts lietošanai bērniem līdz 10 gadu vecumam, jo tas nav ticis pētīts MS slimniekiem šajā vecuma grupā.

Brīdinājumi un piesardzība, kas uzskaitīti augstāk attiecas arī uz bērniem un pusaudžiem. Šāda informācija ir jo īpaši svarīga bērniem un pusaudžiem un viņu aprūpētājiem:

- pirms Gilenya lietošanas uzsākšanas, Jūsu ārsts pārbaudīs Jūsu vakcinācijas statusu. Ja Jums nav bijušas noteiktas vakcinācijas, var būt nepieciešams pirms Gilenya lietošanas vispirms veikt vakcinācijas.
- Pirmo reizi, kad Jūs lietosiet Gilenya vai arī, kad Jūs mainīsiet dienas devu no 0,25 mg dienā uz 0,5 mg dienā, Jūsu ārsts uzraudzīs Jūsu sirds ritmu un sirdsdarbību (skatīt “Lēna sirdsdarbība (bradikardija) un neregulāra sirdsdarbība” augstāk).
- Ja Jums rodas krampji vai konvulsijas pirms Gilenya lietošanas vai tās lietošanas laikā, dariet to zināmu savam ārstam.
- Ja Jums rodas depresija vai nemiers vai ja Jūs kļūstat depresīvs vai nemierīgs, kamēr lietojat Gilenya, dariet to zināmu savam ārstam. Jums var būt nepieciešama ciešāka uzraudzība.

Citas zāles un Gilenya

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- **zāles, kas nomāc vai maina imūnās sistēmas darbību**, tai skaitā **citas zāles MS ārstēšanai**, piemēram, bēta interferons, glatiramera acetāts, natalizumabs, mitoksantrons, teriflunomīds, demitilfumarāts vai alemtuzumabs. Jūs nedrīkstat lietot Gilenya kopā ar šādām zālēm, jo tā var pastiprināt to ietekmi uz imūno sistēmu (skatīt arī „Nelietojiet Gilenya šādos gadījumos”).
- **Kortikosteroīdus**, jo iespējama papildu ietekme uz imūnsistēmu.
- **Vakcīnas**. Ja Jums ir nepieciešams vakcinēties, konsultējieties ar savu ārstu pirms tam. Gilenya lietošanas laikā un 2 mēnešus pēc lietošanas pārtraukšanas Jūs nedrīkstat vakcinēties ar dažu veidu vakcīnām (dzīvām novājinātām vakcīnām), jo tas var ierosināt tās infekcijas rašanos, kuras novēršanai tiek lietotas. Pārējās vakcīnas šai laikā var nebūt pietiekami efektīvas.
- **Zāles, kas palēnina sirdsdarbības ātrumu** (piemēram, bēta blokatori, piemēram, atenolols). Gilenya lietošana kopā ar šādām zālēm pirmajās dienās pēc Gilenya lietošanas sākšanas var pastiprināt to ietekmi uz sirdsdarbību.
- **Zāles neregulāras sirdsdarbības jeb sirds aritmijas ārstēšanai**, piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu, amiodaronu vai sotalolu. Ja lietojat kādas no šīm zālēm, Jūs nedrīkstat lietot Gilenya, jo tas var pastiprināt ietekmi uz neregulāru sirdsdarbību (skatīt arī “Nelietojiet Gilenya šādos gadījumos”).
- **Citas zāles:**
 - proteāzes inhibitori, pretinfekciju līdzekļi, piemēram, ketokonazols, azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, klaritromicīns vai telitromicīns;
 - karbamazepīns, rifampicīns, fenobarbitāls, fenitoīns, favirens vai asinszāle (iespējams Gilenya samazinātas efektivitātes risks).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

Nelietojiet Gilenya grūtniecības laikā, ja plānojat grūtniecību vai esat sieviete, kurai iespējama grūtniecības iestāšanās, un Jūs nelietojat efektīvu kontracepcijas metodi. Pastāv risks kaitēt nedzimušajam bērnam, lietojot Gilenya grūtniecības laikā. Iedzimtu anomāliju biežums, kas novērots bērniem, lietojot Gilenya grūtniecības laikā, ir aptuveni 2 reizes lielāks par biežumu, kas novērots vispārējā populācijā (kurā iedzimtu anomāliju biežums ir aptuveni 2-3%). Visbiežāk ziņotās anomālijas ir sirds, nieru un muskuloskeletālas anomālijas.

Tādēļ, ja esat sieviete reproduktīvā vecumā:

- pirms uzsākt ārstēšanu ar Gilenya Jūsu ārsts Jūs informēs par risku nedzimušajam bērnam un lūgs Jums veikt grūtniecības testu, lai pārliecinātos, ka Jums nav grūtniecības,
- un
- Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode Gilenya lietošanas laikā un divus mēnešus pēc tā lietošanas beigām, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Pārrunājiet ar savu ārstu drošas kontracepcijas metodes.

Jūsu ārsts Jums izsniegs kartīti, kurā būs izskaidrots, kāpēc Gilenya lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība.

Ja Gilenya lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties paziņojiet par to savam ārstam. Jūsu ārsts izlems par ārstēšanas pārtraukšanu (skatīt 3. punktā “Ja pārtraucat lietot Gilenya” un 4. punktā Iespējamās blakusparādības”). Tiks veikta specializēta pirmsdzemdību uzraudzība.

Barošana ar krūti

Gilenya lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot mazuli ar krūti. Gilenya var nonākt mātes pienā, un pastāv nopietnu blakusparādību risks bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārsts pastāstīs, vai Jūsu slimība ļauj Jums droši vadīt transportlīdzekli, tostarp velosipēdu, un apkalpot mehānismus. Nav sagaidāms, ka Gilenya ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

Tomēr ārstēšanas sākumā pēc Gilenya pirmās devas lietošanas Jums būs jāuzturas ārsta praksē vai klīnikā 6 stundas, jo šajā laika posmā un iespējams arī pēc tam var būt traucēta Jūsu spēja vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Gilenya

Ārstēšanu ar Gilenya kontrolēs ārsts, kuram ir pieredze multiplās sklerozes ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ieteicamā deva ir:

pieaugušajiem:

deva ir viena 0,5 mg kapsula dienā.

Bērniem un pusaudžiem (10 gadus veciem un vecākiem):

deva ir atkarīga no ķermeņa masas:

- *bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu, kas vienāda vai mazāka par 40 kg: viena 0,25 kapsula dienā.*
- *Bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu virs 40 kg: viena 0,5 mg kapsula dienā.*

Bērniem un pusaudžiem, kuri uzsāk terapiju ar vienu 0,25 mg kapsulu dienā un vēlāk sasniedz stabilu ķermeņa masu virs 40 kg, viņu ārsts norādīs lietot 0,5 mg kapsulu dienā. Šādā gadījumā, ir ieteicams atkārtot pirmās devas novērošanas periodu.

Nepārsniedziet ieteikto devu.

Gilenya ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Lieto jiet Gilenya vienu reizi dienā, uzdzērot glāzi ūdens. Gilenya kapsulas vienmēr jānorij veselas, tās neatverot. Gilenya var lietot maltītes laikā vai tukšā dūšā.

Gilenya lietošana vienā noteiktā dienas laikā palīdzēs Jums atcerēties, kad šīs zāles jālieto.

Ja Jums radušies jautājumi, cik ilgi Gilenya jālieto, vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Ja esat lietojis Gilenya vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Gilenya, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Gilenya

Ja esat lietojis Gilenya mazāk nekā 1 mēnesi un Jūs esat aizmirsis lietot 1 devu veselas dienas laikā, sazinieties ar savu ārstu pirms nākamās devas lietošanas. Ārsts var nolemt Jūs novērot nākamās devas lietošanas laikā.

Ja esat lietojis Gilenya vismaz 1 mēnesi un esat aizmirsis lietot zāles ilgāk par 2 nedēļām, sazinieties ar savu ārstu pirms nākamās devas lietošanas. Ārsts var nolemt Jūs novērot nākamās devas lietošanas laikā. Tomēr, ja esat aizmirsis lietot zāles ne ilgāk kā 2 nedēļas, Jūs varat lietot nākamo devu kā plānots.

Nekad nelieto jiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Gilenya

Nepārtrauciet Gilenya lietošanu un nemainiet tā devu, pirms tam to nepārrunājot ar savu ārstu.

Gilena būs Jūsu organismā vēl 2 mēnešus pēc tā lietošanas pārtraukšanas. Šai laikā leikocītu skaits (limfocītu skaits) Jūsu asinīs vēl arvien var būt mazs un vēl arvien var rasties šajā lietošanas instrukcijā aprakstītās blakusparādības. Pēc ārstēšanas ar Gilena pārtraukšanas Jums būs jānogaida 6-8 nedēļas pirms uzsākt citu MS ārstēšanu.

Ja Jums jāatsāk Gilena lietošana pēc vismaz 2 nedēļu pārtraukuma, atkal var rasties tā ietekme uz sirdsdarbību, kāda parasti ir, sākot šo zāļu lietošanu un Jums būs vajadzīga uzraudzība ārsta praksē vai klīnikā vēlreiz uzsākot ārstēšanu. Neuzsāciet atkārtoto Gilena lietošanu, ja Jums ir bijis vairāk nekā divu nedēļu pārtraukums, bez Jūsu ārsta ieteikuma.

Ārsts izlems, vai un kā Jūs uzraudzīt pēc Gilena lietošanas pārtraukšanas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja domājat, ka Jūsu MS pasliktinās pēc ārstēšanas ar Gilena pārtraukšanas. Tas var būt nopietni.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt vai var kļūt nopietnas

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem):

- klepošana ar gļotu izdalīšanos, diskomforta sajūta krūtīs, drudzis (plaušu darbības traucējumu pazīmes)
- herpes vīrusa infekcija (jostas roze jeb *herpes zoster*), kuras simptomi ir, piemēram, pūšļi, dedzināšana, nieze vai sāpīgi ādas apvidi, parasti ķermeņa augšdaļā vai uz sejas. Citi simptomi agrīnā infekcijas stadijā var būt drudzis un vājums, kam seko nejutīgums, nieze vai ļoti sāpīgi sarkani plankumi
- lēna sirdsdarbība (bradikardija), neregulāra sirdsdarbība
- ādas vēža veids, ko sauc par bazālo šūnu karcinomu (BŠK), kas bieži rodas perlamutra nokrāsas mezgliņu veidā, lai gan tai var būt arī citas formas
- zināms, ka depresija un trauksme biežāk sastopama multiplās sklerozes populācijā un ziņots par tām arī pediatriem pacientiem, kas ārstēti ar Gilena

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem):

- pneimonija, kuras simptomi ir, piemēram, drudzis, klepus, apgrūtināta elpošana
- makulas tūska (pietūkums tīklenes centrālajā redzes zonā acs dibenā), kuras simptomi ir, piemēram, ēnas vai aklais plankums redzes lauka centrā, redzes miglošanās, grūtības saskatīt krāsu vai sīkas detaļas
- trombocītu skaita samazināšanās, kas palielina asiņošanas vai zilumu rašanās risku;
- ļaundabīga melanoma (ādas vēža veids, kas parasti veidojas no neparastas dzimumzīmes). Iespējamās melanomas pazīmes ietver dzimumzīmes, kas var mainīt izmēru, formu, pacēlumu virs ādas vai krāsu laika gaitā, vai jaunu dzimumzīmju rašanos. Dzimumzīmes var niezēt, asiņot vai čūloties
- konvulsijas, krampji (biežāk izteikti bērniem un pusaudžiem nekā pieaugušajiem)

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem):

- tā saucamais atgriezeniskais mugurējās encefalopātijas sindroms. Simptomi var būt pēkšņas stipras galvassāpes, apjukums, krampji un/vai redzes traucējumi
- limfoma (vēža veids, kas ietekmē limfātisko sistēmu)
- plakanšūnu karcinoma: ādas vēža veids, kas var būt kā ciets sarkans mezgls, čūla ar kreveli, vai jauna čūla uz esošas brūces

Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 000 cilvēkiem):

- elektrokardiogrammas anomālija (T-viļņa inversija)

- audzējs, kas saistīts ar cilvēka herpes vīrusa 8 infekciju (Kapoši sarkoma)

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- alerģiskas reakcijas, tai skaitā izsitumi vai niezošas nātrenes simptomi, lūpu, mēles vai sejas pietūkums, kas var parādīties dienā pēc Gilenya terapijas uzsākšanas
- retas smadzeņu infekcijas, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML), risks. PML simptomi var būt līdzīgi MS recidīvam. Simptomi, kas var parādīties tā, ka Jūs pats tos nepamanāt, kā, piemēram, garastāvokļa vai uzvedības maiņa, atmiņas iztrūkumi, runas un komunikācijas grūtības, ārstam ir jāizmeklē, lai izslēgtu PML. Tādēļ ir svarīgi pēc iespējas ātrāk konsultēties ar Jūsu ārstu, ja Jūs uzskatāt, ka Jūsu MS pasliktinās vai Jūs vai Jūsu tuvinieki pamanāt jebkādas jaunas vai neparastas simptomus
- kriptokoku izraisītas infekcijas (sēnīšu infekciju veids), ieskaitot kriptokoku izraisītu meningītu ar tādiem simptomiem kā galvassāpes kopā ar stīvu kaklu, paaugstinātu jutību pret gaismu, sliktu dūšu un/vai apjukumu
- Merķeļa šūnu karcinoma (ādas vēža veids). Iespējamās Merķeļa šūnu karcinomas pazīmes ietver miesas krāsas vai zili sarkanus, nesāpīgus mezgliņus, bieži uz sejas, galvas vai kakla. Merķeļa šūnu karcinoma var būt arī kā stingrs nesāpīgs mezgliņš vai veidojums. Ilgtermiņa saules ietekme un vāja imūnā sistēma var ietekmēt Merķeļa šūnu karcinomas attīstības risku
- pārtraucot ārstēšanu ar Gilenya, MS simptomi var atgriezties un kļūt izteiktāki kā pirms ārstēšanas vai tās laikā.

Ja Jums rodas kāda no šādām parādībām, **nekavējoties paziņojiet par to savam ārstam.**

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem):

- gripas vīrusa infekcija, kuras simptomi ir, piemēram, nogurums, drebuļi, sāpes rīklē, smeldzošas sāpes locītavās vai muskuļos, drudzis
- spiediena sajūta vai sāpes vaigos un pierē (sinusīts)
- galvassāpes
- caureja
- muguras sāpes
- asins analīzes parāda paaugstinātu aknu enzīmu līmeni
- klepus

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem):

- ēde, kas ir ādas sēnīšu infekcija (*tinea versicolor*)
- reibonis
- stipras galvassāpes, ko bieži pavada slikta dūša, vemšana un pastiprināta jutība pret gaismu (migrēna)
- samazināts balto asins šūnu (limfocītu, leikocītu) skaits
- vājums
- niezoši, sarkani, dedzinoši izsitumi (ekzēma)
- nieze
- paaugstināts asins lipīdu (triglicerīdu) līmenis
- matu izkrišana
- elpas trūkums
- depresija
- redzes miglošanās (skatīt arī informāciju par makulas tūsku apakšpunktā „Dažas blakusparādības var būt vai var kļūt nopietnas”)
- hipertensija (Gilenya var izraisīt nelielu asinsspiediena paaugstināšanos)
- muskuļu sāpes
- locītavu sāpes

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem):

- samazināts noteikta veida balto asins šūnu (neitrofilu) skaits
- nomākts garastāvoklis
- slikta dūša

Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem):

- limfātiskās sistēmas vēzis (limfoma)

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- perifēra tūska

Ja kādas no šīm parādībām Jums rodas smagā pakāpē, **paziņojiet par to ārstam.**

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Gilenya

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera folijas pēc „EXP”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet iepakojumu, kas ir bojāts vai kam redzamas atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Gilenya satur

- Aktīvā viela ir fingolimods.

Gilenya 0,25 mg cietās kapsulas

- Katra kapsula satur 0,25 mg fingolimoda (hidrohlorīda formā).

- Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas kodols: mannīts, hidroksipropilceluloze, hidroksipropilbetadeks, magnija stearāts.

Kapsulas apvalks: želatīns, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Apdrukas tinte: šellaka (E904), melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520), koncentrēts amonjaka šķīdums (E527).

Gilenya 0,5 mg cietās kapsulas

- Katra kapsula satur 0,5 mg fingolimoda (hidrohlorīda formā).

- Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas kodols: mannīts, magnija stearāts.

Kapsulas apvalks: želatīns, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171).

Apdrukas tinte: šellaka (E904), bezūdens etilspirts, izopropilspirts, butilspirts, propilēnglikols (E1520), attīrīts ūdens, koncentrēts amonjaka šķīdums (E527), kālija hidroksīds, melnais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), dimetikons.

Gilenya ārējais izskats un iepakojums

Gilenya 0,25 mg cietajām kapsulām ir zilonkaula krāsas, necaurspīdīgs korpuss un vāciņš. Uz vāciņa ar melnu tinti uzdrukāts uzraksts „FTY 0.25mg”, bet uz korpusa melna radiāla josla.

Gilena 0,5 mg cietajām kapsulām ir balts, necaurspīdīgs korpuss un koši dzeltens, necaurspīdīgs vāciņš. Uz vāciņa ar melnu tinti uzdrukāts uzraksts „FTY0.5mg”, bet uz korpusa ar dzeltenu tinti uzdrukātas divas joslas.

Gilena 0,25 mg kapsulas pieejamas iepakojumā ar 7 vai 28 kapsulām. Visi iepakojuma lielumi var nebūt pieejami Jūsu valsts tirgū.

Gilena 0,5 mg kapsulas pieejamas iepakojumā ar 7, 28 vai 98 kapsulām vai vairāku kastīšu iepakojumā ar 84 kapsulām (3 iepakojumi pa 28 kapsulām). Visi iepakojuma lielumi var nebūt pieejami Jūsu valsts tirgū.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
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.
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

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
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

France

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

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

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.