

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 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 recidivējoši 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 adekvātu ārstēšanas kursu ar vismaz vienu slimību modificējošu ārstēšanas līdzekli (izņēmumus un informāciju par zāļu izvadišanas 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 uzkrājumi bojājumi smadzeņu magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI), vai arī būtiska T2 bojājumu palielināšanās salīdzinājumā ar iepriekšējās MRI rezultātu.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

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

## Devas

Pieaugušajiem ieteicamā fingolimoda 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  $\leq 40$  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 kontroli, tāpat kā uzsākot ārstēšanu.

Ir ieteicama tāda pati pirmās devas lietošanas kontrole 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

Multiplās sklerozes pivotālos pētījumos fingolimods nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. 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* klasifikācijas) 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).

### Pediatriskā populācija

Fingolimoda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 10 gadiem, līdz šim nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Par lietošanu 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.

Gilenya var lietot maltītes laikā vai tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Kapsulas vienmēr ir jānorij veselas, neatverot tās.

### 4.3. Kontrindikācijas

- Imūndeficīta sindroms.
- Pacienti ar paaugstinātu 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* klasifikācijas).
- Pacienti ar miokarda infarktu (MI) iepriekšējo 6 mēnešu laikā, nestabilu stenokardiju, insultu/pārejošiem išēmiskiem traucējumiem, dekompensētu sirds mazspēju (kuras dēļ 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 otrās pakāpes *Mobitz* II tipa vai trešās pakāpes atrioventrikulāro (AV) blokādi, vai sinusa mezgla vājuma sindromu, ja nav sirds stimulators (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti ar sākotnējo QT intervālu  $\geq 500$  msek (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot 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

Terapijas sākšana izraisa pārejošu sirdsdarbības ātruma samazināšanos un var būt saistīta arī ar atrioventrikulārās vadīšanas aizkavēšanos, 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 maksimālā samazināšanās ir 6 stundu laikā. Šī ietekme pēc devas lietošanas saglabājas nākamajās dienās, lai gan parasti tā izpaužas vieglākā formā, un 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 fīngolimods var novērst parenterāli lietojot atropīnu vai izoprenalīnu.

Visiem pacientiem ir jāreģistrē EKG un jāmēra asinsspiediens pirms un 6 stundas pēc Gilenya pirmās devas. Visi pacienti 6 stundas jānovēro, vai neattīstās ar bradīkardiju saistīti simptomi, mērot sirdsdarbības ātrumu un asinsspiedienu ik pēc stundas. Ir ieteicama nepārtraukta (reālā laika) EKG kontrole šo 6 stundu laikā.

Pacientam pārejot no 0,25 mg uz 0,5 mg dienas devu, ieteicams ievērot tādus pašus 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 izzuduši. Ja pacientam ir nepieciešama farmakoloģiska iejaukšanās kontroles laikā pēc pirmās devas, jāuzsāk arī kontrole nakts laikā medicīnas iestādē, un pēc otrās Gilenya devas lietošanas jāatkārto tāda pati kontrole kā pēc pirmās devas.

Ja sirdsdarbības ātrums 6. stundā ir zemākais pēc pirmās devas lietošanas (pieņemot, ka maksimālā farmakodinamiskā iedarbība uz sirdi var būt vēl nav izpaudies), jāpagarina kontrole 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 uzrāda pirmreizēju otrās vai lielākas pakāpes AV blokādi, vai tā uzrāda, ka QT intervāls ir  $\geq 500$  msek, jāpagarina kontrole (vismaz vienu nakti) līdz tam brīdim, kamēr simptomi izzūd. Ja jebkurā laikā rodas trešās pakāpes AV blokāde, tad arī jāpagarina kontrole (vismaz vienu nakti).

Fingolimoda lietošanas atkārtota atsākšana var ietekmēt sirdsdarbības ātrumu un atrioventrikulāro vadīšanu, kas ir atkarīga no pārtraukuma ilguma un laika, kopš ārstēšanas uzsākšanas. Ir ieteicama tāda pati pirmās devas lietošanas kontrole kā terapijas sākumā, ja ārstēšana tika pārtraukta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ļoti retos gadījumos ziņots par T-viļņa inversiju pieaugušajiem pacientiem, kuri ārstēti ar fingolimodu. 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 Gilenya 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 pediatriem 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 Gilenya var apsvērt tikai tad, ja sagaidāmais ieguvums pārsniedz iespējamo risku, un pēc konsultācijas ar kardiologu pirms ārstēšanas uzsākšanas, lai noteiktu vispiemērotāko kontroli. Ir ieteicama kontroles pagarināšana vismaz uz vienu nakti, uzsākot ārstēšanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Fingolimoda lietošana nav pēģināta 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 ir saistīta ar *torsades de pointes* gadījumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pieredze ar Gilenya lietošanu pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem terapiju ar bēta blokatoriem, sirdsdarbības ātrumu samazinošiem kalcija kanālu blokatoriem (piemēram, verapamilu vai diltiazēmu) vai citām vielām, kuras var samazināt sirdsdarbības ātrumu (piemēram, ivabradīns, digoksīns, antiholīnesterāzes līdzekļi vai pilokarpīns) ir ierobežota. Tā kā ārstēšanas uzsākšana ar fingolimodu arī ir saistīta ar sirdsdarbības ātruma samazināšanos (skatīt arī 4.8. apakšpunktā „Bradiaritmija”), vienlaicīga šo vielu lietošana ārstēšanas uzsākšanas laikā var būt saistīta ar smagu bradikardiju un sirds blokādi. Iespējamās aditīvas iedarbības uz sirdsdarbības ātrumu dēļ, ārstēšanu ar Gilenya nedrīkst uzsākt pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto šīs vielas (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Minētiem pacientiem ārstēšanu ar Gilenya var apsvērt tikai tad, ja sagaidāmais ieguvums pārsniedz iespējamo risku. Ja tiek apsvērta ārstēšana ar Gilenya, ir nepieciešama kardiologa konsultācija par pāriešanu uz sirdsdarbības ātrumu nesamazinošām zālēm pirms ārstēšanas uzsākšanas. Ja nav iespējams pārtraukt sirdsdarbības ātrumu samazinošu ārstēšanu, ir nepieciešama kardiologa konsultācija, lai noteiktu vispiemērotāko kontroli pēc pirmās devas lietošanas, ir ieteicama kontroles 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 pagarināšanos un 90% TI augšējā robeža bija  $\leq 13,0$  ms. Fingolimoda un QTcI pagarināšanās saistība nav atkarīga no devas vai kopējās iedarbības. Ne pēc absolūtās vērtības, ne pēc izmaiņām, salīdzinot ar QTcI vērtību pirms terapijas uzsākšanas, nav pastāvīga signāla par biežākām QTcI novirzēm, kas būtu saistītas ar fingolimoda lietošanu.

Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma. Multiplās sklerozes pētījumos nenovēroja klīniski nozīmīgu 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 pagarināt QTc intervālu, lietošanas.

## Imūno sistēmu nomācoša ietekme

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

## Infekcijas

Fingolimoda galvenā farmakodinamiskā ietekme ir devas atkarīga perifēro limfocītu skaita samazināšanās 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 iepriekšējas terapijas pārtraukšanas) veiktas pilnas asinsainas kontroles rezultātiem. Ieteicams regulāri kontrolēt pilnu asinsainas ārstēšanas laikā, 3. mēnesī un vismaz vienu reizi gadā pēc tam un infekcijas simptomu gadījumā. Ja apstiprināts absolūtais limfocītu skaits ir  $<0,2 \times 10^9/l$ , ārstēšana jāpārtrauc līdz rādītājs normalizējas, 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 smagu aktīvu infekciju līdz infekcijas izzušanai.

Gilenya iedarbība uz imūno sistēmu var paaugstināt infekciju, tai skaitā oportūnistisku 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. Ārstēšanas laikā pacientiem jānodrošina norādījumi nekavējoties informēt savu ārstu par infekcijas simptomiem terapijas laikā.

Ja pacientam rodas nopietna infekcija, jāapsver Gilenya lietošanas pārtraukšana, un pirms terapijas atsākšanas jāizvērtē ieguvums un risks.

Fingolimoda izvadīšanai pēc terapijas pārtraukšanas nepieciešams līdz pat divus mēnešus ilgs laiks, tādēļ šai laikā jāturpina infekcijas kontrole. Pacientiem jānodrošina norādījumi informēt ārstu, ja divu mēnešu laikā pēc terapijas beigām viņiem attīstās infekcijas simptomi.

### Herpes vīrusu infekcija

Gilena terapijas laikā jebkurā ārstēšanas laikā ir bijuši nopietni, dzīvībai bīstami un dažreiz letāli encefalīta, meningīta vai meningoencefalīta gadījumi, ko izraisa *herpes simplex* un *varicella zoster* vīrusi. Ja rodas herpes vīrusa izraisīts encefalīts, meningīts vai meningoencefalīts, Gilena lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša attiecīgās infekcijas ārstēšana.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Gilena nepieciešams novērtēt pacientu imunitāti pret *varicella* vīrusu (vējbakām). Pirms fingolimoda 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 Gilena pacientiem, kuriem antivielu testā iegūts negatīvs rezultāts, ir ieteicams veikt pilno vakcinācijas kursu pret vējbakām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Fingolimoda lietošanas uzsākšana jāatliek par 1 mēnesi, lai vakcinācija iedarbotos pilnībā.

### Kriptokoku izraisīts meningīts

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 daudznozarju ārstu konsultācija (piemēram, infekcijas slimību speciālista).

### Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Fingolimoda terapijas laikā ziņots par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML) (skatīt 4.8. apakšpunktu). 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 aprēķinātais risks, šķiet, laika gaitā līdz ar kumulatīvo iedarbību paaugstinās, tieša cēloņsakarība ar ārstēšanas ilgumu nav zināma. Papildu PML gadījumi radās pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar natalizumabu (kuram ir 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. Jāņem vērā arī tas, ka nekonstatējot JCV antivielu klātbūtni, nevar izslēgt turpmāku šīs infekcijas iespējamību. Pirms uzsākt ārstēšanu ar fingolimodu, ir jābūt pieejamam sākotnējam (parasti iepriekšējo 3 mēnešu laikā) magnētiskās rezonanses izmeklējumam (MRI), ko izmantot salīdzināšanai ar turpmāko MRI rezultātiem. Atrades MRI var būt redzamas pirms klīniskām pazīmēm un simptomiem. 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 kontroles sastāvdaļu. Pacientiem, kuri ārstēti ar fingolimodu, ziņots par asimptomātiskas PML gadījumiem, pamatojoties uz MRI atradēm, un pozitīvu JCV DNS cerebrospinalajā šķidrumā. Ja rodas aizdomas par PML, diagnozes precizēšanai nekavējoties jāveic MRI un jāpārtrauc ārstēšana ar fingolimodu, līdz tiek izslēgta PML.

### Cilvēka papilomas vīrusa infekcija

Pēcregistrācijas periodā fingolimoda terapijas laikā ziņots par cilvēka papilomas vīrusa (*human papilloma virus*, HPV) infekciju, tai skaitā papilomu, displāziju, kārpām un ar HPV saistītu vēzi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sakarā ar fingolimoda imūno sistēmu 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.

## Makulas tūska

Par makulas tūsku ar redzes simptomiem vai bez tiem ziņots 0,5% pacientu, kuri ārstēti ar 0,5 mg fingolimoda, un tā radusies galvenokārt terapijas pirmajos 3-4 mēnešos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ 3-4 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas ieteicama oftalmoloģiska izmeklēšana. Ja jebkurā brīdī terapijas laikā pacienti ziņo par redzes traucējumiem, jāizmeklē acs dibens, tai skaitā makula.

Paaugstināts makulas tūskas risks ir pacientiem, kuriem anamnēzē ir uveīts, kā arī cukura diabēta pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Fingolimoda lietošana nav pētīta multiplās sklerozes pacientiem ar cukura diabētu. Multiplās sklerozes pacientiem ar cukura diabētu vai uveītu anamnēzē pirms terapijas uzsākšanas ieteicama oftalmoloģiska izmeklēšana un kontroles izmeklējumi terapijas laikā.

Ārstēšanas turpināšana pacientiem ar makulas tūsku nav vērtēta. Ja pacientam attīstās makulas tūska, ieteicams pārtraukt Gilenya lietošanu. Pēc makulas tūskas izzušanas lēmums par terapijas atsākšanu jāpieņem, ņemot vērā iespējamo ieguvumu un risku katram pacientam individuāli.

## Aknu bojājums

Ar fingolimodu ārstētiem multiplās sklerozes pacientiem ir ziņots par paaugstinātu aknu enzīmu, it īpaši alanīna aminotransferāžu (AlAT), gamma glutamiltransferāžu (GGT) un aspartāta transamināžu (AST), līmeni. Ir ziņots arī par dažiem akūtas aknu mazspējas gadījumiem, kad nepieciešama aknu transplantācija, un klīniski nozīmīgiem aknu bojājumiem. Aknu bojājuma pazīmes, ieskaitot izteikti paaugstinātu aknu enzīmu līmeni serumā un paaugstinātu kopējo bilirubīna līmeni, ir novērotas jau desmit dienas pēc pirmās devas, un par tām ziņots arī pēc zāļu ilgstošas lietošanas. Klīniskos pētījumos 8,0% pieaugušo pacientu, kuri lietoja 0,5 mg fingolimoda, salīdzinot ar 1,9% placebo lietojošo pacientu, AlAT līmenis paaugstinājās 3 un vairāk reizes virs normas augšējās robežas (NAR). 1,8% fingolimodu lietojošo pacientu un 0,9% placebo lietojošo pacientu aknu transamināžu līmenis paaugstinājās 5 un vairāk reizes virs NAR. Klīniskajos pētījumos fingolimoda lietošana tika pārtraukta tad, ja līmenis paaugstinājās vairāk nekā 5 reizes virs NAR. Dažiem pacientiem pēc ārstēšanas atsākšanas novēroja aknu transamināžu līmeņa atkārtotu paaugstināšanos, kas norāda uz saistību ar fingolimoda lietošanu. Klīniskos pētījumos transamināžu līmeņa paaugstināšanās gadījumi radās visā ārstēšanas periodā, tomēr lielākā daļa – pirmajos 12 mēnešos. Pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas aknu transamināžu līmenis serumā normalizējās 2 mēnešu laikā.

Fingolimoda lietošana nav pētīta pacientiem, kuriem pirms terapijas diagnosticēja smagu aknu bojājumu (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), 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 uzsākšanas jābūt pieejamiem neseniem (t.i., 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 līdz 2 mēnešiem pēc Gilenya lietošanas pārtraukšanas jākontrolē aknu transamināžu un bilirubīna līmenis serumā. Klīnisko simptomu neesamības gadījumā, ja aknu transamināžu līmenis pārsniedz 3, bet mazāk nekā 5 reizes NAR bez seruma bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, biežāk jāuzrauga, ieskaitot seruma bilirubīna un sārmainās fosfatāzes (ALP) mērījumus, lai noteiktu, vai notiek turpmāka rādītāju paaugstināšanās un lai noteiktu, vai pastāv alternatīva aknu disfunkcijas etioloģija. Ja aknu transamināžu līmenis vismaz 5 reizes pārsniedz NAR vai vismaz 3 reizes pārsniedz NAR, kas saistīts ar jebkādu bilirubīna līmeņa paaugstināšanos serumā, Gilenya lietošana jāpārtrauc. Jāturpina aknu funkcijas uzraudzība. Ja rādītāju līmenis serumā normalizējas (tostarp, ja tiek atklāts alternatīvs aknu disfunkcijas cēlonis), Gilenya lietošanu var atsākt, pamatojoties uz rūpīgu ieguvuma un riska novērtējumu pacientam.



Pacientiem, kuriem attīstās simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, piemēram, neizskaidrojamas izcelsmes slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, nespēks, anoreksija vai dzelte un/vai tumšs urīns, nekavējoties jānosaka aknu enzīmu un bilirubīna līmenis, un, ja pierādīti būtiski aknu bojājumi, ārstēšana jāpārtrauc. Ārstēšanu nedrīkst atsākt, ja vien ir noteikta ticama alternatīva aknu bojājuma pazīmju un simptomu etioloģija.

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

#### Ietekme uz asinsspiedienu

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

MS klīniskajos pētījumos, pacientiem, kuri lietoja 0,5 mg fingolimoda, 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 regulāri jākontrolē asinsspiediens.

#### Ietekme uz elpošanas sistēmu

Terapijas ar fingolimodu laikā, sākot no 1. mēneša, tika novērota neliela no devas atkarīga forsētas izelpas tilpuma (*forced expiratory volume*; FEV<sub>1</sub>) un oglekļa monoksīda difūzijas kapacitātes (*diffusion capacity for carbon monoxide*; DLCO) rādītāju samazināšanās, kas turpmāk bija stabila. Lietojot Gilenya pacientiem ar smagu plaušu slimību, plaušu fibrozi un hronisku obstruktīvu plaušu slimību, ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Atgriezeniskās 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 šādiem 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 izraisīt paliekošas neiroloģiskas komplikācijas. Ja ir aizdomas par PRES, jāpārtrauc Gilenya lietošana.

#### Iepriekšēja ārstēšana ar imūnsupresīviem vai imūnmodulējošiem līdzekļiem

Pētījumi, lai novērtētu fingolimoda efektivitāti un drošumu, mainot terapiju no ārstēšanas ar teriflunomīdu, dimetilfumarātu vai alemtuzumabu uz ārstēšanu ar Gilenya, netika veikti. Pacientiem mainot terapiju 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 imūno sistēmu, un tajā pašā laikā samazinātu slimības reaktivācijas risku. Ieteicams kontrolēt pilnu asinsainu 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 zāļu izvadīšanas 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 ilgt no pāris mēnešiem līdz pat 2 gadiem. Ieteicama teriflunomīda zāļu aprakstā aprakstītā paātrinātas eliminācijas procedūra, vai arī zāļu izvadīšanas periodam jābūt ne īsākam par 3,5 mēnešiem. Jāievēro piesardzība saistībā ar kumulatīvu imūno iedarbību, mainot terapiju 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 vien šādas terapijas ieguvumi būtiski neatsver riskus individuālajam pacientam.

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

### Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP450 induktoriem

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

### Ļaundabīgi audzēji

#### Ādas ļaundabīgi audzēji

Pacientiem, kuri saņēma Gilenya, ir ziņots par bazālo šūnu karcinomu (BŠK) un citiem ādas audzējiem, tai skaitā ļaundabīgu melanomu, plakanšūnu karcinomu, Kapoši sarkomu un Merķeļa šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē ādas bojājumi, kā arī, uzsākot zāļu lietošanu un turpmāk ik pēc 6 – 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 nedrīkst vienlaicīgi lietot fototerapiju ar UV-B starojumu vai PUVA-fotoķīmijterapiju.

#### Limfomas

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir bijuši limfomas gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ziņotajiem gadījumiem bija neviendabīgs raksturs, galvenokārt nehozīna limfoma, ieskaitot B šūnu un T šūnu limfomas. Novēroti ādas Tšūnu limfomas (*mycosis fungoides*) gadījumi. Novērots arī letāls Epšteina-Barra vīrusa (EBV) pozitīvs B šūnu limfomas gadījums. Ja ir aizdomas par limfomu, ārstēšana jāpārtrauc.

### Sievietes reproduktīvā vecumā

Fingolimoda lietošana ir kontrindicēta grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot 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 zāļu informācijas paketē veselības aprūpes speciālistam sniegto informāciju).

### Monofokāli akūti iekaisīgi demielinizācijas bojājumi

Pēcreģistrācijas periodā ziņoja par retiem monofokāliem akūtiem iekaisīgiem demielinizācijas bojājumu gadījumiem, kas saistīti ar multiplās sklerozes recidīvu. Smagu recidīvu gadījumā jānozīmē MRI, lai izslēgtu monofokālu akūtu iekaisīgu demielinizācijas bojājumu. Ārstam ārstēšanas pārtraukšana jāizvērtē, pamatojoties uz katru individuālo gadījumu, ņemot vērā individuālos ieguvumus un riskus.

## Slimības aktivitātes atjaunošanās (rikošeta 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 iespējamā neparasti spēcīgā 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). Vairumam pacientu limfocītu skaits progresējoši atgriežas normālajā līmenī 1-2 mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu), kaut arī dažiem pacientiem pilnīga atveseļošanās var būt ievērojami ilgāka. Uzsākot citu terapiju šajā laika posmā, turpināsies vienlaicīga fingolimoda iedarbība. Imūno sistēmu nomācošo zāļu lietošana drīz pēc Gilenya terapijas pārtraukšanas var izraisīt aditīvu iedarbību uz imūno sistēmu, tādēļ jāievēro piesardzība.

Pārtraucot fingolimoda terapiju, jāievēro piesardzība arī rikošeta fenomena dēļ (skatīt augstāk "Slimības aktivitātes atjaunošanās (rikošeta fenomens) pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas"). Ja Gilenya lietošanas pārtraukšana ir nepieciešama, pacienti tās laikā jānovēro, vai nerodas iespējamās rikošeta fenomena pazīmes.

### 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.

### Pediatriskā populācija

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

Nozīmējot Gilenya pediatriem pacientiem, īpaši svarīgi ņemt vērā:

- pirmās devas lietošanas laikā jāievēro piesardzība (skatīt "Bradīaritmija" iepriekš). Pacientam pārejot no 0,25 mg uz 0,5 mg dienas devu, ieteicams ievērot tādas pašas piesardzības pasākumus kā pēc pirmās devas lietošanas;
- kontrolētā pediatrikā pētījumā D2311 ar fingolimodu ārstētiem pacientiem ziņots par krampju lēkmju, trauksmes, nomākta garastāvokļa un depresijas lielāku sastopamību, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar bēta-1a interferonu. Šajā apakšgrupas populācijā jāievēro piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu, "Pediatrikā populācija");
- pediatriem pacientiem, kuri saņēma Gilenya, novērota viegla izolēta bilirubīna līmeņa paaugstināšanās;
- pirms Gilenya terapijas uzsākšanas pediatriem pacientiem 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 mazāku 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 pediatrikajā populācijā nav pieejami.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

##### Pretaudzēju, imūnmodulējošie vai imūno sistēmu nomācošie līdzekļi

Pretaudzēju, imūnmodulējošos vai imūno sistēmu nomācošos līdzekļus nedrīkst lietot kopā ar Gilenya, 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 vienlaicīga īsa kortikosteroīdu kursa lietošana recidīvu terapijā nebija saistīta ar biežāku infekcijas rašanos.

##### Vakcinācija

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

##### Bradikardiju inducējošas vielas

Pētīta fingolimoda lietošana kopā ar atenololu un diltiazēmu. Kad mijiedarbības pētījumā veseliem brīvprātīgajiem fingolimodu lietoja kopā ar atenololu, uzsākot fingolimoda lietošanu, sirdsdarbības ātrums samazinājās par papildus 15%, bet šādas iedarbības nav diltiazēma gadījumā. Nedrīkst uzsākt terapiju ar Gilenya pacientiem, kuri lieto bēta blokatorus vai citas vielas, kas var samazināt sirdsdarbības ātrumu, 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 Gilenya, ir nepieciešama kardiologa konsultācija par pāriešanu uz sirdsdarbības ātrumu nesamazinošām zālēm vai atbilstošu kontroli ārstēšanas uzsākšanai, ir ieteicama kontrole vismaz vienu nakti, ja nav iespējams pārtraukt sirdsdarbības ātrumu samazinošu zāļu lietošanu.

##### Citu vielu ietekme uz fingolimoda farmakokinētiku

Fingolimodu metabolizē galvenokārt CYP4F2. Citi enzīmi, piemēram, CYP3A4, var ietekmēt tā metabolismu, it īpaši spēcīgas CYP3A4 indukcijas gadījumā. Nav sagaidāms, ka spēcīgi transporta olbaltumvielu inhibitori ietekmēs fingolimoda izkliedi. Fingolimodu lietojot vienlaicīgi 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 pretsēnīšu līdzekļiem, dažiem makrolīdu grupas līdzekļiem, piemēram, klaritromicīnu vai telitromicīnu).

Vienlaicīgi 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, efavirenzis un divšķautņu asinszāle var samazināt fingolimoda un tā metabolītu AUC vismaz līdz iepriekšminētajam līmenim. Tā kā tas iespējams var ietekmēt efektivitāti, jāievēro piesardzība, lietojot tos vienlaicīgi. Savukārt, vienlaicīga lietošana ar asinszāli nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Fingolimoda ietekme uz citu vielu farmakokinētiku

Maz iespējams, ka fingolimods varētu mijiedarboties ar vielām, kuras tiek metabolizētas ar CYP450 enzīmiem, vai galveno transportolbaltumvielu substrātiem.

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

Fingolimoda lietošana kopā ar perorālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem (etinilestradiolu un levonorgestrelu) neizraisīja izmaiņas perorālo kontraceptīvo līdzekļu iedarbībā. Mijiedarbības pētījumi ar citiem perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem, izņemot progestagēnu saturošus līdzekļus, nav veikti, 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, neizmantojot 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 jāizmanto efektīva kontracepcijas metode Gilenya lietošanas laikā un 2 mēnešus pēc Gilenya lietošanas pārtraukšanas, jo nepieciešami aptuveni 2 mēneši, lai fingolimods tiktu izvadīts no organisma pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpaši pasākumi ir iekļauti arī zāļu 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 cilvēkiem, pēcreģistrācijas dati liecina, ka fingolimoda lietošana grūtniecības laikā ir saistīta ar 2 reizes augstāku nozīmīgu iedzimtu anomāliju risku salīdzinājumā ar vispārējā populācijā novēroto rādītāju (2-3%; EUROCAT).

Visbiežāk ir ziņots par šādām nozīmīgām anomālijām:

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

Datu par fingolimoda ietekmi uz dzemdībām un dzemdību iznākumu nav.

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) ir iesaistīts asinsvadu veidošanās procesā embriogēneses 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. Jāsniedz medicīniska konsultācija, informējot, 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 paaugstinātu fertilitātes samazināšanās risku (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Fingolimods neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Tomēr, uzsākot ārstēšanu, var rasties reibonis vai miegainība. Uzsākot ārstēšanu, pacientus ieteicams novērot 6 stundas (skatīt 4.4. apakšpunktā „Bradiaritmija”).

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības (sastopamība  $\geq 10\%$ ), lietojot 0,5 mg devu, bija galvassāpes (24,5%), paaugstināts aknu enzīmu līmenis (15,2%), caureja (12,6%), klepus (12,3%), gripa (11,4%), sinusīts (10,9%) un muguras sāpes (10,0%).

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā spontānajos gadījumu ziņojumos vai literatūrā minētajos gadījumos, ir norādītas turpmāk. Biežums definēts, izmantojot šādu klasifikāciju: 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). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Ļoti bieži:	Gripa Sinusīts
Bieži:	<i>Herpes</i> vīrusu infekcijas Bronhīts <i>Tinea versicolor</i>
Retāk:	Pneimonija
Nav zināmi	Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)** Kriptokoku izraisītas infekcijas**
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b>	
Bieži:	Bazālo šūnu karcinoma
Retāk:	Ļaundabīga melanoma****
Reti:	Limfoma*** Plakanšūnu karcinoma****
Ļoti reti:	Kapoši sarkoma****
Nav zināmi:	Merķeļa šūnu karcinoma***
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Limfopēnija Leikopēnija
Retāk:	Trombocitopēnija
Nav zināmi:	Autoimūna hemolītiska anēmija*** Perifēra tūska***
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
Nav zināmi:	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā izsitumi, nātrene un angioedēma pēc terapijas uzsākšanas***
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
Bieži:	Depresija
Retāk:	Nomākts garastāvoklis

<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Galvassāpes
Bieži:	Reibonis Migrēna
Retāk:	Krampji
Reti:	Atgriezeniskais mugurējās encefalopātijas sindroms ( <i>PRES</i> )*
Nav zināmi:	Smags slimības paasinājums pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas***
<b>Acu bojājumi</b>	
Bieži:	Redzes miglošanās
Retāk:	Makulas tūska
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	
Bieži:	Bradikardija Atrioventrikulāra blokāde
Ļoti reti:	T-viļņa inversija***
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Hipertensija
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Ļoti bieži:	Klepus
Bieži:	Aizdusa
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Caureja
Retāk:	Slikta dūša***
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Nav zināmi:	Akūta aknu mazspēja***
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Bieži:	Ekzēma Alopēcija Nieve
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Ļoti bieži:	Muguras sāpes
Bieži:	Mialģija Artralģija
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>	
Bieži:	Astēnija
<b>Izmeklējumi</b>	
Ļoti bieži:	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (paaugstināts alanīntransferāzes, gamma-glutamīltransferāzes, aspartāta transamināzes līmenis)
Bieži:	Samazināta ķermeņa masa*** Paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs
Retāk:	Samazināts neitrofilo leukocītu skaits
<p>* Iedalījums sastopamības biežuma grupā pamatojās uz aprēķināto fingolimoda iedarbību aptuveni 10 000 pacientiem visos klīniskos pētījumos.</p> <p>** Pēc reģistrācijas periodā ziņots par PML un kriptokoku izraisītām infekcijām (tai skaitā kriptokoku izraisīta meningīta gadījumiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p> <p>*** Nevēlamās blakusparādības no spontānajiem ziņojumiem un literatūras datiem.</p> <p>**** Biežuma kategorija un riska novērtējums pamatojās uz aprēķināto fingolimoda 0,5 mg iedarbību vairāk nekā 24 000 pacientiem visos klīniskajos pētījumos.</p>	

## Atsevišķu blakusparādību apraksts

### Infekcijas

Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos kopējais infekciju rādītājs (65,1%) 0,5 mg devas grupā bija līdzīgs rādītājam placebo grupā. Taču dziļo elpceļu infekcijas, galvenokārt bronhīts un retāk herpes infekcijas un pneimonija, biežāk attīstījās ar fingolimodu ārstētiem pacientiem. 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, piemēram, vīrusu (piemēram, *varicella zoster* vīruss (VZV), Džona Kaningama vīruss (JCV), izraisot progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju, *herpes simplex* vīruss (HSV)), sēnīšu (piemēram, kriptokoki, tai skaitā kriptokoku izraisīts meningīts) vai baktēriju (piemēram, atipiskas mikobaktērijas), no kuriem daži bija 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 (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sakarā ar fingolimoda imūno sistēmu nomācošo ietekmi, pirms fingolimoda lietošanas jāapsver vakcinācija pret HPV, ņemot vērā vakcinācijas ieteikumus. Ieteicams vēža skrīnings, tai skaitā Pap tests, 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 samazināšanos, bet citi bija asimptomātiski, un viņiem diagnoze tika noteikta regulārās oftalmoloģiskās pārbaudes laikā. Makulas tūska parasti samazinājās vai spontāni izzuda pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas. Atkārtotas rašanās risks pēc zāļu lietošanas atsākšanas nav pētīts.

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

### Bradikardija

Ārstēšanas uzsākšana izraisa pārejošu sirdsdarbības ātruma samazināšanos un var būt saistīta arī ar kavētu atrioventrikulāro vadīšanu. Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos maksimālo sirdsdarbības ātruma samazināšanos novēroja 6 stundu laikā pēc terapijas uzsākšanas, un 0,5 mg fingolimoda grupā vidējais sirdsdarbības ātrums samazinājās par 12-13 sitieniem minūtē. Pacientiem 0,5 mg fingolimoda 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. Bradikardija parasti bija asimptomātiska, taču dažiem pacientiem radās viegli vai vidēji smagi simptomi, tai skaitā hipotensija, reibonis, nespēks un/vai sirdsklauves, kas izzuda pirmo 24 stundu laikā pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).



Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos pēc terapijas uzsākšanas pirmās pakāpes atrioventrikulārā blokāde (pagarināts PR intervāls EKG) tika atklāta pieaugušiem un pediatriem pacientiem. Pieaugušo klīniskajos pētījumos tas novērots 4,7% pacientu 0,5 mg fingolimoda 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% fingolimoda 0,5 mg pieaugušo lietotāju. Pēcregistrācijas periodā tika ziņots par pārejošiem, spontāni izzudušiem pilnas AV blokādes atsevišķiem gadījumiem, kuri tika novēroti 6 stundu kontroles periodā pēc pirmās Gilenya devas lietošanas. Pacienti atveseļojās spontāni. Vadīšanas traucējumi, kuri tika novēroti gan klīniskajos pētījumos, gan pēcregistrācijas periodā, parasti bija pārejoši, asimptomātiski un izzuda pirmo 24 stundu laikā pēc terapijas uzsākšanas. Lai arī lielākajai daļai pacientu nebija nepieciešama medicīniska terapija, vienam pacientam 0,5 mg fingolimoda grupā asimptomātiska otrās pakāpes (Mobitz I tipa) atrioventrikulārā blokāde tika ārstēta ar izoprenalīnu.

Pēcregistrācijas periodā atsevišķi gadījumi ar vēlīnu sākumu, tai skaitā pārejoša asistole un neizskaidrojama nāve, notika 24 stundu laikā pēc pirmās devas lietošanas. Šajos gadījumos vienlaicīgi lietotas zāles un/vai esoša slimība bija jācēfaktors. Cēloņsakarība starp šiem gadījumiem un Gilenya lietošanu nav skaidra.

#### Asinsspiediens

Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos 0,5 mg fingolimoda lietošana bija saistīta ar sistoliskā asinsspiediena paaugstināšanos vidēji par aptuveni 3 mm Hg un diastoliskā asinsspiediena paaugstināšanos vidēji par aptuveni 1 mm Hg, un tā izpaudās aptuveni 1 mēnesi pēc terapijas uzsākšanas. Šī paaugstināšanās, turpinot terapiju, neizzuda. Par hipertensiju tika ziņots 6,5% pacientu fingolimoda 0,5 mg grupā un 3,3% placebo grupā. Pēcregistrācijas 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. apakšpunktu, „Ietekme uz asinsspiedienu”).

#### Aknu darbība

Ziņots par paaugstinātu enzīmu līmeni ar Gilenya ārstētiem pieaugušiem un pediatriem multiplās sklerozes pacientiem. Klīniskajos pētījumos asimptomātiska ALAT līmeņa paaugstināšanās serumā  $\geq 3x$  NAR (normas augšējā robeža) un  $\geq 5x$  NAR radās attiecīgi 8,0% un 1,8% pieaugušo pacientu fingolimoda 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, kaut arī lielākā daļa – pirmo 12 mēnešu laikā. ALAT līmenis normalizējās 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 fingolimodu, ALAT līmenis normalizējās aptuveni 5 mēnešu laikā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu, „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, tai skaitā išēmisks un hemorāģisks insults, atipiski neiroloģiski traucējumi, piemēram, akūtam diseminētam encefalomiēlītam (ADEM) līdzīgi gadījumi.

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

#### Asinsvadu sistēmas traucējumi

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

### Elpošanas sistēma

Gilena terapijas laikā, sākot no 1. mēneša, tika novērots neliela no devas atkarīga forsētas izelpas tilpuma (*forced expiratory volume*; FEV<sub>1</sub>) un oglekļa monoksīda difūzijas kapacitātes (*diffusion capacity for carbon monoxide*; DLCO) samazināšanās, kas turpmāk bija stabila. 24. mēnesī prognozētā FEV<sub>1</sub> procentuālā samazināšanās, salīdzinot ar rādītāju terapijas sākumā, fingolimoda 0,5 mg grupā bija 2,7%, bet placebo grupā – 1,2%, taču šī atšķirība izzuda pēc terapijas pārtraukšanas. DLCO samazināšanās 24. mēnesī bija 3,3% fingolimoda 0,5 mg grupā un 2,7% placebo grupā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu, “Ietekme uz elpošanas sistēmu”).

### Limfomas

Gan klīnisko pētījumu laikā, gan pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par dažāda veida limfomas gadījumiem, tai skaitā par letālu Epšteina-Barra vīrusa (EBV) pozitīvu B šūnu limfomas gadījumu. Klīniskos pētījumos nehozdzina limfomas gadījumu (B šūnu un T šūnu) sastopamība bija lielāka nekā paredzams vispārējā populācijā. Pēcreģistrācijas pieredzes laikā ziņots arī par dažiem T šūnu limfomas gadījumiem, ieskaitot ādas T-šūnu limfomas (*mycoses fungoides*) gadījumus (skatīt arī 4.4. apakšpunktu, “Ļaundabīgie audzēji”).

### Hemofagocitozes sindroms

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

### Pediatriskā populācija

Kontrolētā pediatrikā pētījumā D2311 (skatīt 5.1. apakšpunktu) drošuma profils pediatrikiem pacientiem (vecumā no 10 līdz 18 gadiem), kuri saņēma 0,25 mg vai 0,5 mg fingolimoda 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 pediatrikā pētījumā par krampju gadījumiem ziņots 5,6% ar fingolimodu ārstēto pacientu un 0,9% ar bēta-1a interferonu ārstēto pacientu.

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

Pediatrikiem pacientiem, kuri saņēma fingolimodu, novēroti viegli izolēti bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumi.

### 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). Lietojot 40 mg devu, 5 no 6 pētījuma dalībniekiem radās viegla spiediena vai diskomforta sajūta krūšu kurvī, kas klīniski atbilda nelielai elpceļu reaktivitātei.

Uzsākot ārstēšanu, fingolimods var inducēt bradikardiju. Sirdsdarbības ātrums parasti sāk samazināties vienas stundas laikā pēc pirmās devas lietošanas, un straujākā samazināšanās ir 6 stundu laikā. Negatīva hronotropa Gilenya iedarbība saglabājas ilgāk par 6 stundām un pakāpeniski samazinās turpmāko 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 notikusi, pirmo reizi lietojot Gilenya, ir svarīgi novērot pacientus ar nepārtrauktu (reāla laika) EKG un noteikt sirdsdarbības ātrumu un asinsspiedienu ik pēc stundas vismaz pirmo 6 stundu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Turklāt, 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 6 stundas pēc pirmās devas lietošanas uzrāda otrās vai lielākas pakāpes AV blokādi vai QT intervāls ir  $\geq 500$  msek, ir jāpagarina kontrole (vismaz vienu nakti) līdz tam brīdim, kad simptomi izzūd. Ja jebkurā laikā rodas trešās pakāpes AV blokāde, tad arī jāpagarina kontrole (vismaz vienu nakti).

Ne dialīze, ne plazmas aizstāšana neizvada fingolimodu no organisma.

## 5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATKĶ 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 esošajam 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 samazināšanos. Pētījumi ar dzīvniekiem parādīja, 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 *in vitro* eksperimenti liecina, ka fingolimods var arī mijiedarboties ar S1P receptoriem uz nervu šūnu virsmas.

## Farmakodinamiskā iedarbība

4-6 stundu laikā pēc pirmās 0,5 mg fingolimoda devas lietošanas limfocītu skaits perifērajā asinsritē samazinās 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 sasniegtais minimālais limfocītu skaits bija mazāks par 200 šūnām/mikrolitrā. Zāles ilgstoši lietojot vienu 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 imunitātes 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 to skaits parasti normalizējas viena līdz divu mēnešu laikā. Ilgstoša fingolimoda lietošana izraisa nelielu neitrofilo leikocītu skaita samazināšanos līdz aptuveni 80% no to skaita pirms terapijas uzsākšanas. Fingolimoda lietošana neietekmē monocītu skaitu.

Uzsākot terapiju, fingolimods izraisa pārejošu sirdsdarbības ātruma un atrioventrikulārās vadīšanas samazināšanos (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Maksimālo sirdsdarbības ātruma samazināšanos novēro 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 samazināšanos var novērst ar parenterāli ievadāmu atropīnu vai izoprenalīnu. Salmeterols inhalāciju veidā arī nodrošina vidēji spēcīgu pozitīvu hronotropo iedarbību. Uzsākot fingolimoda lietošanu, palielinās priekšlaicīgu sirds priekškambaru kontrakciju skaits, taču nepalielinās priekškambaru mirgošanas/plandīšanās vai sirds kambaru aritmijas vai ektopijas rādītājs. Fingolimoda lietošana nav saistīta ar sirds izviedes tilpuma samazināšanos. Fingolimoda terapija neietekmē sirds autonomās reakcijas, tai skaitā sirdsdarbības ātruma diennakts izmaiņas un reakciju uz 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* jūrascūciņām un izolētā trušu aortā un koronārā artērijā. Tika secināts, ka bradikardiju var ietekmēt galvenokārt iekšēji koriģējošā kālija kanāla aktivācija vai G olbaltumvielas aktivizēts iekšēji koriģējošs K<sup>+</sup> kanāls (IKACH /GIRK) un šķiet, ka vazokonstrikciju mediē Rho kināze un no kalcija atkarīgs mehānisms.

Ārstēšana ar fingolimodu, lietojot vienreizējas vai vairākas 0,5 un 1,25 mg devas divas nedēļas, nav saistīta ar nosakāmu elpceļu pretestības palielināšanos, nosakot pēc FEV<sub>1</sub> un forsētas izelpas plūsmas ātruma (FEF) 25-75. Taču vienreizējas fingolimoda devas  $\geq 5$  mg (kas ir 10 reizes lielākas par ieteicamo devu) ir saistītas ar devas atkarīgu elpceļu pretestības palielināšanos. Atkārotu 0,5, 1,25 vai 5 mg fingolimoda devu lietošana nav saistīta ar oksigenācijas vai skābekļa desaturācijas traucējumiem fiziskas slodzes laikā un elpceļu reaktivitātes palielināšanos pret metaholīnu. Fingolimoda lietotājiem ir normāla bronhodilatācijas reakcija uz inhalējamiem bēta agonistiem.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

Fingolimoda efektivitāte pierādīta divos pētījumos, kuros izvērtēja 0,5 mg un 1,25 mg fingolimoda devas lietošanu vienu reizi dienā pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu-remitējošu multiplo sklerozī (RRMS). Abos pētījumos piedalījās pieauguši pacienti, kuriem iepriekšējo 2 gadu laikā bija  $\geq 2$  recidīvi vai iepriekšējā gada laikā bija  $\geq 1$  recidīvs. Paplašinātās invalidātes stāvokļa novērtējuma skalas (*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, randomizēts, dubultmaskēts, labebo 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). Sākuma stāvokļa rādītāju mediānas bija: vecums 37 gadi, slimības ilgums 6,7 gadi un EDSS punktu skaits 2,0. Pētījuma rezultāti norādīti 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**

	<b>Fingolimods 0,5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Klīniskie mērķa kritēriji</b>		
Recidīvu gada intensitātes rādītājs (primārais mērķa kritērijs)	0,18**	0,40
Pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem pēc 24 mēnešiem nebija radies recidīvs	70%**	46%
Pacientu procentuālais īpatsvars ar apstiprinātu invaliditātes progresēšanu pēc 3 mēnešiem † Riska attiecība (95% TI)	17% 0,70 (0,52, 0,96)*	24%
<b>MRI mērķa kritēriji</b>		
Jaunu vai no jauna palielinātu T2 bojājumu skaita mediāna (vidējais) 24 mēnešu laikā	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Gd uzkrājošu 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 pēc 3 mēnešiem 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. MRI 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 pētījumā tika iekļauti 920 pacienti (n=331 turpināja lietot 0,5 mg, 289 turpināja lietot 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 posmā 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 randomizētā, dubultmaskētā (*double-blind*), placebo kontrolētā III fāzes atkārtojuma pētījumā ar fingolimodu, kurā piedalījās 1083 pacienti (n=358 lietoja 0,5 mg, 370 lietoja 1,25 mg, 355 lietoja placebo) ar RRMS (D2309; FREEDOMS 2). Sākuma stāvokļa rādītāju mediānas bija: vecums 41 gadi, slimības ilgums 8,9 gadi un EDSS punktu skaits 2,5.

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

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

D2302 pētījums (TRANSFORMS) bija 1 gadu ilgs randomizēts, dubultmaskēts, dubulta placebo, aktīvi (ar bēta-1a interferonu) kontrolēts III fāzes klīniskais pētījums, kurā piedalījās 1280 pacienti (n=429 saņēma 0,5 mg devu, 420 saņēma 1,25 mg devu, 431 pacients vienu reizi nedēļā saņēma 30 mikrogramus bēta-1a interferona intramuskulāras injekcijas veidā). Sākuma stāvokļa rādītāju mediānas bija: vecums 36 gadi, slimības ilgums 5,9 gadi un EDSS punktu skaits 2,0. Pētījuma rezultāti norādīti 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

	<b>Fingolimods 0,5 mg</b>	<b>Bēta-1a interferons, 30 µg</b>
<b>Klīniskie mērķa kritēriji</b>		
Recidīvu gada intensitātes rādītājs (primārais mērķa kritērijs)	0,16**	0,33
Pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem pēc 12 mēnešiem nebija radies recidīvs	83%**	71%
Pacientu procentuālais īpatsvars ar apstiprinātu invaliditātes progresēšanu pēc 3 mēnešiem † Riska attiecība (95% TI)	6% 0,71 (0,42, 1,21)	8%
<b>MRI mērķa kritēriji</b>		
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 izmaiņu procentos mediāna (vidējais) 12 mēnešu laikā	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Invaliditātes progresēšana definēta kā pēc 3 mēnešiem apstiprināta EDSS palielināšanās par 1 punktu		
* p<0,01, ** p<0,001, salīdzinot ar bēta-1a interferonu		
Visas klīnisko mērķa kritēriju analīzes tikai veiktas ārstēt paredzētā pacientu populācijā. MRI 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 tika iekļauti 1030 pacienti, tomēr 3 no šiem pacientiem nesaņēma ārstēšanu (n=356 turpināja lietot 0,5 mg, 330 – 1,25 mg, 167 pārgāja no bēta-1a interferona uz 0,5 mg un 174 pārgāja no bēta-1a interferona uz 1,25 mg). Pēc 12 mēnešiem (24. mēnesis) 882 pacienti (86%) bija joprojām iekļauti. Laika posmā 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 bēta-1a interferona 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, iepriekšējās multiplās sklerozes terapijas, slimības aktivitātes vai invaliditātes pakāpes pētījuma sākumā.

Turpmākā klīnisko datu analīze pierāda pastāvīgu ārstēšanas efektivitāti ļoti aktīvas recidivējoši-remitējošas multiplās sklerozes pacientu apakšgrupās.

## Pediatriskā populācija

Pediatriskiem pacientiem vecumā no 10 līdz <18 gadiem ar recidivējošu-remitējošu multiplo sklerozi ir pierādīta vienu reizi dienā lietotu 0,25 mg vai 0,5 mg (deva izvēlēta, pamatojoties uz ķermeņa masu un iedarbības mērījumiem) fingolimoda devu 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 saņēma 30 mikrogramus bēta-1a interferona intramuskulāras injekcijas veidā vienu reizi nedēļā).

Sākotnējā stāvokļa rādītāju mediānas bija: vecums 16 gadi, slimības ilguma mediāna 1,5 gadi un EDSS rādītājs 1,5. Lielākai daļai pacientu bija Tanner 2. stadija vai lielāka (94,4%) un bija >40 kg (95,3%). Kopumā 180 (84%) pacienti pabeidza pētījuma pamatfāzi ar pētāmajām zālēm (n=99 [92,5%] ar fingolimodu, 81 [75%] ar bēta-1a interferonu). Rezultāti norādīti 4. tabulā.

### **4. tabula. D2311 pētījums (PARADIGMS): galvenie rezultāti**

	<b>Fingolimods 0,25 mg vai 0,5 mg</b>	<b>Bēta-1a interferons, 30 µg</b>
<b>Klīniskie mērķa kritēriji</b>	N=107	N=107 <sup>#</sup>
Recidīvu gada intensitātes rādītājs (primārais mērķa kritērijs)	0,122**	0,675
Pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem pēc 24 mēnešiem nebija radies recidīvs	85,7**	38,8
<b>MRI mērķa kritēriji</b>		
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=106	n=101
Pielāgota vidējā vērtība	0,436**	1,282
Smadzeņu atrofijas gada rādītājs no sākotnējā stāvokļa līdz 24. mēnesim	n=96	n=89
Vidējais rādītājs pēc mazāko kvadrātu metodes	-0,48*	-0,80
#	Viens pacients, kas tika randomizēts, lai saņemtu bēta-1a interferonu intramuskulāras injekcijas veidā, nevarēja norīt dubultās placebo zāles un pārtrauca dalību pētījumā. Pacients tika izslēgts no pilnas analīzes un drošuma kopas.	
*	p<0,05, ** p<0,001, salīdzinot ar bēta-1a interferonu.	
	Visas klīnisko mērķa kritēriju analīzes tikai veiktas pilnas analīzes kopā.	

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

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

Farmakoloģiski aktīvais metabolīts, kas 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 zāļu lietošanas uzsākšanas 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 samazinājas par 34%, bet AUC saglabājas nemainīgs. Tādēļ Gilenya var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Izkliede

Fingolimods plaši izkļiedējas eritrocītos, un tā frakcija asins šūnās ir 86%. Fingolimoda fosfāta uzņemšana asins šūnās ir mazāka – <17%. Fingolimods un fingolimoda fosfāts izteikti saistās ar olbaltumvielām (>99%).

Fingolimods plaši izkļiedējas organisma audos, un tā izkļiedes tilpums ir aptuveni  $1\ 200 \pm 260$  litri. Pētījumā četriem veselīgiem indivīdiem, kuri saņēma vienu intravenozu radioaktīvi iezīmētu fingolimoda analogu devu, pierādīts, ka fingolimods iekļūst smadzenēs. Pētījumā 13 vīriešu dzimtes multiplās sklerozes pacientiem, kuri saņēma 0,5 mg fingolimoda dienā, vidējais fingolimoda (un fingolimoda fosfāta) daudzums spermas ejakulātā līdzsvara stāvoklī bija aptuveni 10 000 reizes mazāks nekā perorāli lietotajā 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 daļēji noteikts, un tas varētu būt vai nu CYP4F2, vai CYP3A4.

Pēc vienreizējas iekšķīgas [ $^{14}$ C]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 fāzē 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

#### *Dzimums, rase un nieru darbības traucējumi*

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

### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (A, B un C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) fingolimoda  $C_{max}$  saglabājās nemainīga, bet fingolimoda AUC palielinājās attiecīgi par 12%, 44% un 103%. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) 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* klasifikācijas) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietojot fingolimodu pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Gados vecāku cilvēku populācija

Klīniskā pieredze un farmakokinētiskie dati pacientiem no 65 gadu vecuma ir ierobežoti. Pacientiem no 65 gadu vecuma Gilenya jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Pediatriskā populācija

Pediatriskiem pacientiem (10 gadus veciem un vecākiem) fingolimoda fosfāta koncentrācija šķietami palielinās proporcionāli devai intervālā no 0,25 mg līdz 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.

Dati par pediatriem pacientiem, kas jaunāki par 10 gadiem, nav pieejami.

## **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 izmaiņas un miokarda deģenerācija); tikai žurkām, 2 gadu pētījumā lietojot 0,15 mg/kg un augstākas devas, kas aptuveni 4 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību (AUC) cilvēkam, 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 reizes lielākai kopējai sistēmiskai iedarbībai (AUC) cilvēkam, lietojot 0,5 mg devu, netika iegūti pierādījumi par kancerogenitāti. Tomēr 2 gadus ilgā pētījumā ar pelēm, lietojot 0,25 mg/kg un lielākas devas, kas atbilst aptuveni 6 reizes lielākai kopējai sistēmiskai iedarbībai (AUC) cilvēkam, lietojot 0,5 mg dienas devu, 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 līdz pat lielākajai pārbaudītajai devai (10 mg/kg), kas atbilst aptuveni 150 reizes lielākai kopējai sistēmiskai iedarbībai (AUC) cilvēkiem, lietojot 0,5 mg dienas devu.

Fingolimods bija teratogēns žurkām, lietojot 0,1 mg/kg devas un lielākas devas. 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 lielākas devas novēroja palielinātu embrija-augļa mirstību, 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.

Lietojot žurkām devas, kas mātītei neizraisīja toksicitāti, F1 paaudzes mazuļu dzīvildze agrīnā pēcdzemdību periodā bija samazināta. Taču fingolimoda iedarbība neietekmēja F1 ķermeņa masu, attīstību, uzvedību un fertilitāti.

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

### Pētījumi ar juveniliem dzīvniekiem

Divu toksicitātes pētījumu ar juvenilām žurkām rezultāti uzrādīja nelielu ietekmi uz neurobeheiviorālu atbildes reakciju, aizkavētu dzimumbriedumu un samazinātu imūno reakciju uz atkārtotu stimulāciju ar jūras molusku hemociānīnu (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 neirobiheiviorāliem traucējumiem (samazinātu dzirdes izbīļa reakciju), kas tika novēroti, lietojot 1,5 mg/kg un lielāku devu juveniliem dzīvniekiem, un gludās muskulatūras hipertrofijas trūkumu juvenilu žurku plaušās.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Gilenya 0,25 mg cietās kapsulas

##### Kapsulas kodols

Mannīts  
Hidroksilpropilceluloze  
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

##### 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**

### Gilenya 0,25 mg cietās kapsulas

2 gadi

### Gilenya 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 7 vai 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.

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

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)**

Gilenya 0,25 mg cietās kapsulas

EU/1/11/677/007-009

Gilenya 0,5 mg cietās kapsulas

EU/1/11/677/001-006

EU/1/11/677/010

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2011. gada 17. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 16. 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. RAŽOTĀJI, 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. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Vācija

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1526  
Slovēnija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1000  
Slovēnija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **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 (PSUR)**

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) jāsaskaņo 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 kontrolesaraksts 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.

### **Kontrolesaraksts ārstam**

- Kontroles prasības ārstēšanas uzsākšanas brīdī:

#### Pirms pirmās devas lietošanas

- reģistrēt EKG sākuma stāvokli pirms pirmās GILENYA devas;
- izmērīt asinsspiedienu pirms pirmās GILENYA devas;
- pārbaudīt aknu funkcionālos rādītājus, ieskaitot transamināzes un bilirubīnu, 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 lietošanas

- 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 kontrole šo 6 stundu laikā;
- reģistrēt EKG 6 stundu kontroles perioda beigās.

#### No >6 līdz 8 stundām pēc pirmās devas lietošanas

- Ja pēc pirmās devas lietošanas pacienta sirdsdarbības ātrums pēc 6 stundām ir vislētākais, salīdzinot ar sākuma stāvokli, jāpagarina sirdsdarbības ātruma kontrole 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 kontrole kā pie pirmreizējās 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 kontrolei vienas nakts laikā pēc pirmās devas (vai, ja uzraudzība pēc pirmās devas lietošanas ir piemērojama terapijas atsākšanas gadījumā):
  - pagarināt sirdsdarbības ātruma kontroli vismaz uz vienu nakti medicīnas iestādē un līdz simptomu izzušanai pacientiem, kuriem nepieciešama medicīniska iejaukšanās kontroles laikā, kad tiek uzsākta/atsākta ārstēšana. Pēc otrās GILENYA devas lietošanas jāatkārto tāda pati kontrole kā pēc pirmās devas;
  - pagarināt sirdsdarbības ātruma kontroli 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  $\geq 500$  msek.
- GILENYA ir kontrindicēta pacientiem ar:
  - zināmu imūndeficīta sindromu;
  - paaugstinātu oportūnistisko infekciju risku, tai skaitā imūnkompromitētajiem pacientiem (tai skaitā tiem, kuri šobrīd saņem imūnsupresīvu 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* klasifikācijas);
  - 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 kardiostimulatori;
  - sākotnējo QTc intervālu  $\geq 500$  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 pediatriem pacientiem) vai  $>450$  msek (pieaugušiem vīriešiem un vīriešu dzimuma pediatriem pacientiem);
  - sirds apstāšanos anamnēzē;
  - nozīmīgu miega apnoju;
  - simptomātisku bradikardiju anamnēzē;
  - atkārtotus 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 vienlaicīgi lieto zāles, kas 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 kontroli. Ir ieteicama kontroles 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 pediatriem pacientiem, 10 gadus veciem un vecākiem ar ķermeņa masu  $\leq 40$  kg). Citi devas lietošanas režīmi nav apstiprināti.
- GILENYA piemīt imūnsupresīva iedarbība, kas paaugstina pacientu infekciju risku, tai skaitā, oportūnistisku infekciju risku, kas var būt letālas, un paaugstina limfomu (tai skaitā *mycosis fungoides*) un citu ļaundabīgu audzēju attīstības risku, jo sevišķi uz ādas. Pārraudzībai jāietver gan ādas ļaundabīgu veidojumu, gan *mycosis fungoides* kontrole. Ārstiem rūpīgi jānovēro pacienti, jo sevišķi tie, kuriem ir blakusslimības vai zināmi faktori, piemēram, iepriekš lietota imūnsupresijas terapija. Ja pastāv aizdomas par šādu risku, ārstam jāizvērtē terapijas pārtraukšanas nepieciešamība katrā individuālā gadījumā.
  - GILENYA ārstēšanas uzsākšana jāatliek pacientiem ar smagu aktīvu infekciju, līdz infekcijas izzušanai. Ja pacientam rodas nopietna infekcija, jāapsver GILENYA lietošanas pārtraukšana. Pretaudzēju, imūnmodulējošos vai imūno sistēmu nomācošos līdzekļus nedrīkst lietot kopā ar GILENYA, jo pastāv aditīvas iedarbības uz imūno sistēmu risks. Šī paša iemesla dēļ lēmums par ilgstošu vienlaikus ārstēšanu ar kortikosteroīdiem jāpieņem tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas.
  - Ieteicama aktīva uzraudzība, vai neveidojas bazālo šūnu karcinoma un citi ādas ļaundabīgi veidojumi, tai skaitā, ļaundabīga melanoma, plakanšūnu karcinoma, Kapoši sarkoma un Merķeļa šūnu karcinoma, pirms ārstēšanas uzsākšanas pārbaudot ādu un attiecīgi pēc tam šādu pārbaudi atkārtot katrus 6 - 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.
- Specifiski ieteikumi saistībā ar vakcināciju pacientiem, kuriem uzsākta ārstēšana ar GILENYA.
  - Pārbaudīt *varicella zoster* vīrusa (VZV) antivielu stāvokli pacientiem, kuriem nav veselības aprūpes profesionāļa apstiprinātas vējbaku diagnozes anamnēzē vai pilna vakcinācijas kursa pret vējbakām. Negatīvas atbildes gadījumā ir ieteicams veikt pilnu vakcināciju pret vējbakām, un ārstēšanas uzsākšana jāatliek par 1 mēnesi, lai būtu pilna vakcinācijas iedarbība.

- Pacientiņm jādod norādījumi nekavējoties informēt ārstu, kas izrakstījis zāles, ja ārstēšanas laikā un divu mēnešu laikā pēc terapijas ar GILENYA beigām viņam attīstās infekcijas simptomi.
  - Nekavējoties diagnostiski izmeklēt pacientus ar pazīmēm un simptomiem, kas liecina par encefalītu, meningītu vai meningoencefalītu; un pozitīvas atbildes gadījumā, uzsākt atbilstošu ārstēšanu.
  - Ārstēšanās ar GILENYA laikā ziņots par nopietniem, dzīvībai bīstamiem un dažreiz letāliem encefalīta, meningīta vai meningoencefalīta gadījumiem, ko izraisījis *herpes simplex* vīruss (HSV) un VZV.
  - Aptuveni 2-3 gadus pēc ārstēšanas ir saņemti ziņojumi par kriptokoku izraisītu meningītu (atsevišķos gadījumos – letālu), lai gan nav zināma precīza saistība ar ārstēšanas ilgumu.
  - PML gadījumi bijuši pēc aptuveni 2-3 gadus lietotas monoterapijas, 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.
  - Pēc reģistrācijas periodā ziņots par cilvēka papilomas vīrusa (HPV) infekciju, tai skaitā papilomu, displāziju, kārpām un ar HPV saistītu vēzi. Pacientiņm 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 izmeklējumī.
  - GILENYA lietošana jāpārtrauc 2 mēnešus pirms grūtniecības plānošanas.
  - Ārsti tiek aicināti iesaistīt grūtnieces (vai grūtnieces var pašas reģistrēties) GILENYA grūtniecības reģistrā.

- Ir ziņots par dažiem akūtas aknu mazspējas gadījumiem, kuriem nepieciešama aknu transplantācija, un klīniski nozīmīgiem aknu bojājumiem. Tādēļ rūpīgi jāuzrauga aknu darbība.
  - Pirms terapijas uzsākšanas ir jābūt pieejamam nesēn noteiktam (t.i., pēdējo 6 mēnešu laikā) transamināžu un bilirubīna līmenim.
  - Ārstēšanas laikā, ja nav klīnisku simptomu, aknu transamināžu un seruma bilirubīna līmenis jākontrolē 1., 3., 6., 9. un 12. mēnesī terapijas laikā un periodiski pēc tam līdz 2 mēnešiem pēc GILENYA lietošanas pārtraukšanas.
  - Ārstēšanas laikā, ja nav klīnisku simptomu, aknu transamināžu līmenim vairāk nekā 3, bet mazāk nekā 5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu (NAR) bez bilirubīna līmeņa paaugstināšanās serumā, jāveic biežāka kontrole, ieskaitot seruma bilirubīna un sārmainās fosfatāzes (ALP) mērījumus noteikšanu, lai konstatētu turpmāku pieaugumu, un lai noteiktu, vai pastāv alternatīva aknu disfunkcijas etioloģija. Ja aknu transamināžu līmenis vismaz 5 reizes pārsniedz NAR vai vismaz 3 reizes pārsniedz NAR, kas saistīts ar jebkādu bilirubīna līmeņa paaugstināšanos serumā, GILENYA lietošana jāpārtrauc. Jāturpina aknu darbības uzraudzība. Ja līmenis serumā normalizējas (tostarp, ja tiek atklāts alternatīvs aknu disfunkcijas cēlonis), GILENYA lietošanu var atsākt, pamatojoties uz rūpīgu pacienta ieguvuma un riska novērtējumu.
- Jālieto apstiprinātā deva 0,5 mg vienu reizi dienā (vai 0,25 mg vienu reizi dienā pediatriem pacientiem, 10 gadus veciem un vecākiem ar ķermeņa masu  $\leq 40$  kg). Citi devas lietošanas režīmi nav apstiprināti.
- Pēc reģistrācijas periodā atsevišķiem pacientiem, kuri pārtraukuši GILENYA lietošanu, retos gadījumos ir novēroti smagi slimības paasinājuma gadījumi. Jāņem vērā ārkārtēji augstas slimības aktivitātes iespējamība.
- Ir saņemti ziņojumi par krampjiem, tai skaitā *status epilepticus*. Ārstiem aktīvi jānovēro, 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 attiecībā pret risku katram pacientam, īpaši pediatriem pacientiem.
- Ārstam jānodrošina pacients/vecāki/aprūpētājs ar pacienta/vecāku/aprūpētāja vadlīnijām un pacienta grūtniecības atgādinājuma kartīti.

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

Īpaši ar pediatriem pacientiem, ārstiem arī:

- jāizvērtē Tannera stadija un jāizmēra garums un ķermeņa masa kā daļu no standarta aprūpes;
- jāveic kardiovaskulārā uzraudzība;
- iespējamās bradiartitijas 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 zaļu atbilstība un nepareiza lietošana pacientiem, jo īpaši ārstēšanas pārtraukšana un atkārtota kardiovaskulārās uzraudzības nepieciešamība;
- jāuzsver GILENYA imūnsupresīvā iedarbība;
- jāapsver pilnīga vakcinācijas shēma pirms GILENYA lietošanas uzsākšanas;
- jānodrošina informācija par krampju uzraudzību.

## Pacienta/vecāku/aprūpētāja vadlīnijas

Pacienta/vecāku/aprūpētāja vadlīnijām jāsaturs šāda galvenā informācija:

- kas ir GILENYA un kā tā darbojas;
- kas ir multiplā skleroze;
- pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem rūpīgi jāizlasa lietošanas instrukcija un tā jā saglabā gadījumā, ja ārstēšanas laikā to vajadzēs pārlasīt;
- nevēlamo blakusparādību ziņošanas nozīmīgums;
- pacientam jābūt EKG sākuma stāvoklī un asinsspiediena mērījumiem pirms pirmās GILENYA devas;
- nepieciešams kontrolēt sirdsdarbības ātrumu 6 stundas vai ilgāk pēc pirmās GILENYA devas, tai skaitā ar sirdsdarbības ātruma un asinsspiediena mērījumiem ik pēc stundas. Pacientus var kontrolēt, nepārtraukti reģistrējot EKG pirmo 6 stundu laikā. Jāreģistrē EKG arī 6. stundā, un dažos gadījumos kontroli var pagarināt līdz palikšanai uz nakti medicīniskajā iestādē;
- pacientiem jāsaazinās ar ārstu gadījumā, ja ārstēšana tika pārtraukta, jo varētu būt nepieciešama tāda pati kontrole 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 samazina sirdsdarbības ātrumu, un viņiem jāinformē jebkurš apmeklētais ārsts, 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, ieskaitot sekojošo:
  - galvassāpes, ko pavada stīvs kakls, jutība pret gaismu, drudzis, gripai līdzīgi simptomi, slikta dūša, izsitumi, jostas roze un/vai apjukums vai krampji (var būt meningīta un/vai encefalīta simptomi, ko izraisa sēnīšu vai vīrusu infekcija);
  - tādi simptomi kā vājums, redzes izmaiņas vai jauni/pastiprināti MS simptomi (var būt progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas [PML] simptomi);
- 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 auglim un kontraindikāciju grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā, nelietojot efektīvu kontracepcijas metodi, un jāizsniedz pacienta grūtniecības atgādinājuma kartīte;
  - jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanas ar GILENYA uzsākšanas;
  - jāizmanto 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 līdz 2 mēnešus pēc GILENYA lietošanas pārtraukšanas kontrolēt aknu funkciju. Pacientiem jāinformē ārsts, ja viņi pamana ādas vai acu baltumu dzeltēšanu, neparasti tumšu urīnu, sāpes vēdera labajā pusē, nogurumu, mazāku izsalkuma sajūtu nekā parasti vai neizskaidrojamu sliktu dūšu un vemšanu, jo tās var būt aknu bojājuma pazīmes;
- 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, pārļveidīgus 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 aktivitātē. Ārsts izlems par to, vai un kā pacientu uzraudzīt pēc GILENYA lietošanas pārtraukšanas.

### **Īpaši pediatriem pacientiem**

Jāapsver sekojošais:

- ārstiem ir ieteicams izvērtēt Tannera stadiju 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 jāpārliedz atbilstoši zāļu lietošanai un jāizvairās no nepareizas lietošanas, jo īpaši attiecībā uz ārstēšanas pārtraukšanu un atkārtotas kardiovaskulārās kontroles 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.
- Pacientiem jālieto efektīva kontracepcijas metode GILENYA lietošanas laikā.
- Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests un ārstam jāpārbauda, lai testa rezultāts ir negatīvs. Tas jāatkārto ar atbilstoši 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.
- Pacientiem nekavējoties jāinformē ārsts, ja pēc GILENYA terapijas pārtraukšanas pasliktinās multiplās sklerozes simptomi.
- Sievietēm, kas grūtniecības laikā lietoja GILENYA, iesaka reģistrēties grūtniecības reģistrā, kas uzrauga grūtniecības rezultātus.

### **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**

7 cietās kapsulas  
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
EU/1/11/677/009	7 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

**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

**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  
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**

7 cietās kapsulas  
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
EU/1/11/677/010	7 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



**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

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM – MACIŅŠ**

#### **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 MACIŅIEM (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 – MACIŅŠ (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**



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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

GILENYA 0,5 mg  
*fingolimodum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**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  
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*)

#### **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 satur aktīvo vielu fingolimodu.

##### **Kādam nolūkam Gilenya lieto**

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

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

Gilenya nevar izārstēt MS, taču palīdz samazināt 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.

Recidivējošai-remitējošai MS raksturīgas atkārtotas nervu sistēmas simptomu lēkmes (recidīvi), kas ir CNS iekaisuma izpausmes. Dažādiem pacientiem simptomi atšķiras, taču parasti tie ir apgrūtināta pārvietošanās, 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 pavājina dažas Jūsu organisma imūnās reakcijas.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Gilenya lietošanas

### Nelietojiet Gilenya šādos gadījumos:

- ja Jums ir **samazināta imūnā atbildes 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, kas liecina par insultu vai noteikta veida sirds mazspēja**;
- ja Jums ir noteikta veida **neregulāra vai patoloģiska sirdsdarbība** (aritmija), tai skaitā pacientiem, kuriem elektrokardiogrammā (EKG) pirms Gilenya lietošanas uzsākšanas ir pagarināts QT intervāls;
- **ja lietojat vai nesēn esat lietojis zāles neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai**, piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu, amiodaronu vai sotalolu;
- ja Jūs esat **grūtniece vai sieviete reproduktīvā vecumā un neizmantojat efektīvu kontracepcijas metodi**;
- **ja Jums ir alerģija** pret fingolimodu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai Jūs neesat pārliecināts, **konsultējieties ar ārstu pirms Gilenya lietošanas.**

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Gilenya lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- **ja Jums ir smagi elpošanas traucējumi gulēšanas laikā (smaga miega apnoja)**;
- **ja Jums ir teikts, ka Jums ir izmaiņas elektrokardiogrammā**;
- **ja Jums ir lēnas sirdsdarbības simptomi (piemēram, reibonis, slikta dūša vai sirdsklauves)**;
- **ja Jūs lietojat vai nesēn esat lietojis sirdsdarbības ātrumu samazinošas zāles** (piemēram, bēta blokātorus, verapamilu, diltiazēmu vai ivabradīnu, digoksīnu, antiholīnesterāzes līdzekļus vai pilokarpīnu);
- **ja Jums iepriekš ir bijis pēkšņš samaņas zudums vai ģibonis (sinkope)**;
- **ja Jūs plānojat vakcinēties**;
- **ja Jums nekad nav bijušas vējbakas**;
- **ja Jums ir vai iepriekš 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), **vai arī 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 kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai Jūs neesat pārliecināts, **pirms Gilenya lietošanas konsultējieties ar ārstu.**

### 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 smaga, pastāstiet par to 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. Šajā periodā parasti nav sagaidāma klīniski nozīmīga ietekme uz sirdsdarbību.

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 reģistrēs elektrokardiogrammu pirms pirmās Gilenya devas lietošanas un pēc 6 stundu kontroles perioda. Šajā laika posmā ārsts var nepārtraukti kontrolēt Jūsu kardiogrammu. Ja pēc 6 stundu kontroles perioda, Jums ir ļoti mazs sirdsdarbības ātrums vai tas samazinās, Jūsu kardiogrammā ir redzami sirdsdarbības traucējumi, Jūs var būt nepieciešams novērot ilgāku laika periodu (vēl vismaz 2 stundas un, iespējams, nakts laikā), līdz iepriekš minētie simptomi izzudīs. Tas pats var būt piemērojams, ja Jūs atsāksiet Gilenya lietošanu pēc terapijas 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 sirdsdarbības traucējumi, Jums ir sirds slimība vai sirds mazspēja, Gilenya var nebūt Jums piemērota.

Ja Jums iepriekš ir bijis pēkšņš samaņas zudums vai samazināts sirdsdarbības ātrums, Gilenya lietošana var nebūt Jums piemērota. Kardiologs (sirds ārsts) izvērtēs Jūsu stāvokli, lai sniegtu Jums padomu, kā Jums nepieciešams uzsākt ārstēšanu ar Gilenya, ieskaitot kontroli vienas nakts laikā.

Ja Jūs lietojat zāles, kas var samazināt Jūsu sirdsdarbības ātrumu, Gilenya var nebūt Jums piemērota. Jums būs nepieciešama kardiologa konsultācija, kurš pārbaudīs, vai Jūs varat pāriet uz citām zālēm, kas nesamazina sirdsdarbības ātrumu, lai ārstēšana ar Gilenya būtu iespējama. Ja šāda pāreja nav iespējama, kardiologs sniegs Jums padomu, kā jāuzsāk ārstēšana ar Gilenya, ieskaitot kontroli vienas nakts laikā.

#### Ja Jums nekad nav bijušas vējbakas

Ja Jums nekad nav bijušas vējbakas, ārsts pārbaudīs Jūsu imunitāti pret tās izraisošo vīrusu (*varicella zoster* vīrusu). Ja Jūs neesat pasargāts no šī vīrusa, pirms Gilenya lietošanas uzsākšanas 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 jau ir jebkāda 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, ir jostas roze vai ir galvassāpes kopā ar stīvu kaklu, paaugstinātu jutību pret gaismu, sliktu dūšu, izsitumiem un/vai apjukumu vai krampjiem (šīs var būt meningīta un/vai encefalīta pazīmes, ko izraisa sēnīšu vai herpes vīrusu infekcija), nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo tā var būt nopietna un dzīvībai bīstama.

Ja Jūs uzskatāt, ka Jūsu MS pasliktinās (piemēram, vājums vai redzes izmaiņas) vai arī Jūs pamanāt jebkādu jaunus simptomus, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo tie var būt retu smadzeņu bojājumu simptomi, ko izraisa infekcija, un ko sauc par progresējošu multifokālu leukoencefalopātiju (PML). PML ir nopietns stāvoklis, kas var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi. Ārsts apsvērs iespēju veikt MRI, lai novērtētu šo stāvokli, un izlems, vai Jums jāpārtrauc Gilenya lietošana.

Pacienti, kuri ārstēti ar Gilenya ir ziņots par cilvēka papilomas vīrusa (HPV) infekciju, tai skaitā, papilomu, displāziju, kārpām, un ar saistītu vēzi. Ārsts izlems, vai Jums pirms terapijas uzsākšanas nepieciešama vakcinācija pret HPV. Ja Jūs esat sieviete, ārsts ieteiks arī HPV skrīningu.

#### Makulas tūska

Ja Jums ir vai ir iepriekš 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 uzsākšanas ārsts var vēlēties, lai veicatu acu izmeklēšanu.

Ārsts var arī vēlēties, lai Jums izmeklētu acis 3 – 4 mēnešus pēc Gilenya lietošanas uzsākšanas.



Makula ir neliela tīklenes zona acs aizmugurējā daļā, kas ļauj skaidri un asi saskatīt formas, krāsas un detaļas. Gilenya var izraisīt makulas pietūkumu, un šo parādību sauc par makulas tūska. Tūska parasti rodas Gilenya lietošanas pirmajos 4 mēnešos.

Lielāka makulas tūskas rašanās iespēja ir tad, ja Jums ir **cukura diabēts** vai iepriekš ir bijis acs iekaisums, ko sauc par uveītu. Šajos gadījumos ārsts var vēlēties, lai Jums izmeklētu acis, lai diagnosticētu makulas tūska.

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

Makulas tūskas izpausmes var būt līdzīgas dažiem no MS lēkmei raksturīgajiem redzes simptomiem (optiskam neirītam). Agrīni tās gaitā simptomu var arī nebūt. Noteikti pastāstiet ārstam par jebkādam redzes izmaiņām. Ārsts var vēlēties, lai Jums izmeklētu acis, īpaši tad, ja:

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

#### Aknu darbības izmeklējumi

Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi, Jūs nedrīkstat lietot Gilenya. Gilenya var ietekmēt aknu darbību. Iespējams, Jūs nemanīsiet nekādus simptomus, tomēr, ja Jūsu āda vai acu baltumi kļūst dzeltenīgi, urīns kļūst neierasti tumšs (brūnā krāsā), sāpes vēdera labajā pusē, nogurums, mazāka izsalkuma sajūta nekā parasti vai Jums ir neizskaidrojama slikta dūša un vemšana, **nekavējoties pastāstiet par to ārstam.**

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

Pirms ārstēšanas, tās laikā un pēc ārstēšanas ārsts regulāri nozīmēs asins analīzes, lai kontrolētu aknu darbību. Ja analīžu rezultāti liecinās par aknu darbības traucējumiem, Jums var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar Gilenya.

#### Paaugstināts asinsspiediens

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

#### Plaušu darbības traucējumi

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

#### Asins šūnu skaits

Vēlamā Gilenya terapijas iedarbība ir leikocītu skaita samazināšanās asinīs. Parasti 2 mēnešu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas leikocītu skaits normalizējas. Ja Jums jāveic jebkādas asins analīzes, pastāstiet ārstam, ka lietojat Gilenya. Citādi ārsts var arī nesaprast analīžu rezultātus, bet dažu veidu asins analīzēm ārstam var būt nepieciešams paņemt lielāku asins paraugu nekā parasti.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar Gilenya ārsts pārbaudīs, vai Jūsu asinīs ir pietiekams leikocītu skaits, un var vēlēties regulāri atkārtot pārbaudes. Ja Jums būs nepietiekams leikocītu 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, kuri ārstēti ar Gilenya. Var rasties šādi simptomi: pēkšņas stipras galvassāpes, apjukums, krampji un redzes traucējumi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas ar Gilenya laikā Jums rodas jebkādi no šiem simptomiem.

### Vēzis

MS pacientiem, kuri ārstēti ar Gilenya, ir ziņots par ādas vēzi. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja pamanāt jebkādas ādas mezgliņus (piemēram, spīdīgus, perlamutra mezgliņus), plankumus vai vaļējas brūces, kas nesadzīst nedēļām ilgi. Ādas vēža simptomi ietver izmainītu ādas audu augšanu vai ādas izmaiņas (piemēram, neparastas dzimumzīmes) ar krāsas, formas vai izmēra izmaiņām laika gaitā. Pirms Gilenya lietošanas uzsākšanas nepieciešams pārbaudīt ādu, vai Jums ir ādas mezgliņi. Ārstēšanas ar Gilenya laikā, ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu ādu. Ja Jums rodas ādas bojājumi, ārsts var Jūs nosūtīt pie dermatologa, kurš pēc konsultācijas var pieņemt lēmumu, vai Jums ir nepieciešama regulāra apskate.

MS pacientiem, kuri ārstēti ar Gilenya, ziņots par limfātiskās sistēmas vēža veidu (limfomu).

### Saules iedarbība un aizsardzība pret sauli

Fingolimods novājina Jūsu imūno sistēmu. Tas paaugstina vēža, galvenokārt ādas vēža, attīstības risku. Jums jāierobežo saules un UV starojuma iedarbība:

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

### Netipiski smadzeņu bojājumi, kas saistīti ar MS recidīvu

Retos gadījumos ziņots par netipiski lieliem smadzeņu bojājumiem, kas saistīti ar MS recidīvu, pacientiem, kurus ārstēja ar Gilenya. Smaga recidīva gadījumā ārsts apsvērs MRI nozīmēšanu, lai novērtētu šo stāvokli un izlemtu, vai Jums jāpārtrauc Gilenya lietošana.

### Pāreja no citām zālēm uz Gilenya

Jūsu ārsts var nekavējoties mainīt terapiju no ārstēšanas ar bēta-interferonu, glatiramera acetātu vai dimetilfumarātu uz ārstēšanu ar Gilenya, ja Jums nav iepriekšējās terapijas izraisītu izmaiņu pazīmju. 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 mainītu ārstēšanu no teriflunomida, ārsts var Jums ieteikt nogaidīt noteiktu laiku vai nozīmēt paātrinātas zāļu izvadīšanas procedūru. Ja Jūs lietojat alemtuzumabu, ir nepieciešams rūpīgs izvērtējums un pārrunas ar ārstu, lai izlemtu, vai Gilenya ir piemērota Jums.

### Sievietes reproduktīvā vecumā

Gilenya lietošana grūtniecības laikā var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam. Pirms uzsākt ārstēšanu ar Gilenya, ārsts izskaidros risku un lūgs Jums veikt grūtniecības testu, lai pārliecinātos, ka Jūs neesat grūtniece. 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 Gilenya lietošanas laikā. Ārstēšanas laikā un 2 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto 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 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”).

### **Gados vecāki cilvēki**

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

## Bērni un pusaudži

Gilena nav paredzēts lietošanai bērniem līdz 10 gadu vecumam, jo tas nav pētīts MS pacientiem šajā vecuma grupā.

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

- pirms Gilena lietošanas uzsākšanas, ārsts pārbaudīs Jūsu vakcinācijas statusu. Ja Jums nav bijušas noteiktas vakcinācijas, var būt nepieciešams pirms Gilena lietošanas vispirms vakcinēties;
- pirmo reizi, kad Jūs lietosiet Gilena vai arī, kad Jūs mainīsiet devu no 0,25 mg dienā uz 0,5 mg dienā, ārsts kontrolēs Jūsu sirds ritmu un sirds darbību (skatīt “Lēna sirds darbība (bradikardija) un neregulāra sirds darbība” iepriekš);
- ja Jums rodas krampji vai konvulsijas pirms Gilena lietošanas vai lietošanas laikā, pastāstiet par to savam ārstam;
- ja Jums ir depresija vai trauksme vai arī Gilena lietošanas laikā Jūs kļūstat depresīvs vai satraukts, pastāstiet par to ārstam. Jums var būt nepieciešama rūpīgāka kontrole.

## Citas zāles un Gilena

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

- **zāles, kas nomāc vai izmaina imūnās sistēmas darbību**, tai skaitā **citas zāles MS ārstēšanai**, piemēram, bēta interferons, glatiramera acetāts, natalizumabs, mitoksantrons, teriflunomīds, demetilfumarāts vai alemtuzumabs. Jūs nedrīkstat lietot Gilena kopā ar šādām zālēm, jo tā var pastiprināt to ietekmi uz imūno sistēmu (skatīt arī „Nelietojiet Gilena šādos gadījumos”);
- **kortikosteroīdus**, jo iespējama papildu ietekme uz imūno sistēmu;
- **vakcīnas**. Ja Jums ir nepieciešams vakcinēties, pirms tam konsultējieties ar ārstu. Gilena 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. Citas vakcīnas šai laikā var nebūt pietiekami efektīvas;
- **zāles, kas palēnina sirds darbību** (piemēram, bēta blokatori, piemēram, atenolols). Gilena lietošana kopā ar šādām zālēm pirmajās dienās pēc Gilena lietošanas uzsākšanas var pastiprināt to ietekmi uz sirds darbību;
- **zāles neregulāras sirds darbības ārstēšanai**, piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu, amiodaronu vai sotalolu. Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, Jūs nedrīkstat lietot Gilena, jo tas var pastiprināt ietekmi uz neregulāru sirds darbību (skatīt arī “Nelietojiet Gilena 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 samazinātas Gilena 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 Gilena grūtniecības laikā, ja plānojat grūtniecību vai arī Jūs esat sieviete, kurai iespējama grūtniecība, un Jūs neizmantojat efektīvu kontracepcijas metodi. Pastāv kaitējuma risks vēl nedzimušajam bērnam, lietojot Gilena grūtniecības laikā. Iedzimtu anomāliju sastopamība, kas novērota bērniem, kuri tika pakļauti Gilena iedarbībai grūtniecības laikā, ir aptuveni 2 reizes lielāka par sastopamību, kas novērota vispārējā populācijā (kurā iedzimtu anomāliju sastopamība ir aptuveni 2-3%). Visbiežāk ziņotās anomālijas ir sirds, nieru un skeleta – muskuļu sistēmas anomālijas.

Tādēļ, ja Jūs esat sievietē reproduktīvā vecumā:

- pirms uzsākt ārstēšanu ar Gilenya Jūsu ārsts Jūs informēs par risku nedzimušajam bērnam un lūgs Jums veikt grūtniecības testu, lai pārliecinātos, ka Jūs neesat grūtniece, un
- Jums jāizmanto 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.

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 ārstam.**

Ārsts izlems pārtraukt ārstēšanu (skatīt 3. punktā “Ja pārtraucat lietot Gilenya” un 4. punktā Iespējamās blakusparādības”). Tiks veikta speciāla pirmsdzemdību uzraudzība.

### Barošana ar krūti

**Gilenya lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.** Gilenya var izdalīties mātes pienā, un pastāv nopietnu blakusparādību risks bērnam.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

Tomēr ārstēšanas sākumā pēc Gilenya pirmās devas lietošanas Jums būs jāuzturas ārsta praksē vai klīnikā 6 stundas. 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 mg kapsula dienā;
- bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu lielāku par 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 ieteicamo devu.

Gilenya ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

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

Gilenya lietošana katru dienu vienā un tajā pašā laikā palīdzēs Jums atcerēties, kad šīs zāles jālieto.

Ja Jums radušies jautājumi, cik ilgi Gilenya jālieto, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Ja esat lietojis Gilenya vairāk nekā noteikts**

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

### **Ja esat aizmirsis lietot Gilenya**

Ja esat lietojis Gilenya mazāk nekā 1 mēnesi un Jūs esat aizmirsis lietot 1 devu visas dienas laikā, sazinieties ar ārstu pirms nākamās devas lietošanas. Ārsts var izlemt novērot Jūs 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 izlemt novērot Jūs nākamās devas lietošanas laikā. Tomēr, ja esat aizmirsis lietot zāles ne ilgāk kā 2 nedēļas, Jūs varat lietot nākamo devu kā plānots.

Nekad nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja pārtraucat lietot Gilenya**

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

Gilenya 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 Gilenya pārtraukšanas Jums būs jānogaida 6-8 nedēļas pirms uzsākt citu MS ārstēšanu.

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

Ārsts izlems, vai un kā Jūs kontrolēt pēc Gilenya lietošanas pārtraukšanas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja domājat, ka Jūsu MS pasliktinās pēc ārstēšanas ar Gilenya 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 no 10 cilvēkiem):

- klepus ar gļotu izdalīšanos, diskomforta sajūta krūšu kurvī, drudzis (plaušu darbības traucējumu pazīmes);
- herpes vīrusa infekcija (jostas roze jeb *herpes zoster*), kuras simptomi ir, piemēram, pūšļi, dedzināšanas sajūta ādā, 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 var būt arī citas formas;
- zināms, ka depresija un trauksme biežāk sastopama multiplās sklerozes populācijā un par tām ziņots arī pediatriem pacientiem, kas ārstēti ar Gilenya;
- ķermeņa masas samazināšanās.

**Retāk** (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 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 krāsas vai sīkas detaļas;
- trombocītu skaita samazināšanās, kas paaugstina 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 novēro bērniem un pusaudžiem nekā pieaugušajiem).

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

- tā saucamais atgriezeniskais mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES). 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 no 10 000 cilvēkiem):

- novirzes elektrokardiogrammā (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 Gilenya terapijas uzsākšanas dienā;
- aknu slimības (tai skaitā aknu mazspējas) pazīmes, piemēram, ādas vai acu baltumu dzeltena nokrāsa (dzelte), slikta dūša vai vemšana, sāpes vēdera labajā pusē, tumšs urīns (brūnā krāsā), mazāka izsalkuma sajūta nekā parasti, nogurums un patoloģiski aknu funkcijas testi. Ļoti retos aknu mazspējas gadījumos varētu būt nepieciešama aknu transplantācija;
- retas smadzeņu infekcijas, ko sauc par progresējošu multifokālu leukoencefalopātiju (PML), risks. PML simptomi var būt līdzīgi MS recidīvam. Simptomi, kas var parādīties tā, ka Jūs pats tos nepamanāt, piemēram, garastāvokļa vai uzvedības izmaiņas, atmiņas zudumi, apgrūtināta runa un komunikācija, kas ārstam ir jāizmeklē, lai izslēgtu PML. Tādēļ ir svarīgi pēc iespējas ātrāk konsultēties ar Jūsu ārstu, ja Jūs uzskatāt, ka Jūsu MS pasliktinās vai arī Jūs vai Jūsu tuvinieki pamanāt jebkādus jaunus vai neparastus 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 zilgani sarkanus, nesāpīgus mezgliņus, bieži uz sejas, galvas vai kakla. Merķeļa šūnu karcinoma var būt arī kā stingrs nesāpīgs mezgliņš vai veidojums. Ilgstoša 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;
- anēmijas (samazināts sarkano asins šūnu daudzums) autoimūna forma, kad tiek iznīcinātas sarkanās asins šūnas (autoimūna hemolītiska anēmija).

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

### Citas blakusparādības

**Ļoti bieži** (var attīstīties vairāk kā 1 no 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 uzrāda paaugstinātu aknu enzīmu līmeni;
- klepus.

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

- ēde, kas ir ādas sēnīšu infekcija (*tinea versicolor*);
- reibonis;
- stipras galvassāpes, ko bieži pavada slikta dūša, vemšana un paaugstināta jutība pret gaismu (migrēna);
- samazināts balto asins šūnu (limfocītu, leikocītu) skaits;
- vājums;
- niezoši, sarkani, dedzinoši izsitumi (ekzēma);
- nieze;
- paaugstināts asins taukvielu (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 no 100 cilvēkiem):

- samazināts noteikta veida balto asins šūnu (neitrofilo leikocītu) skaits;
- nomākts garastāvoklis;
- slikta dūša.

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

- limfātiskās sistēmas vēzis (limfoma).

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- perifēra tūska.

Ja kādas no šīm parādībām Jums izpaužas smagi, **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 šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojumus 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 ziloņkaula krāsas, necaurspīdīgs korpuss un vāciņš. Uz vāciņa ar melnu tinti uzdrukāts uzraksts „FTY 0.25mg”, bet uz korpusa melna radiāla josla.

Gilenya 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.

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

Gilenya 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

**Lek Pharmaceuticals d.d.**

Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1526  
Slovēnija

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC**

Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1000  
Slovēnija

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 88 04 52 111

**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 (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
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>.