

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gilenya 0,25 mg kõvakapslid

Gilenya 0,5 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Gilenya 0,25 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 0,25 mg fingolimoodi (*fingolimodum*) (vesinikkloriidina).

Gilenya 0,5 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 0,5 mg fingolimoodi (*fingolimodum*) (vesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Gilenya 0,25 mg kõvakapslid

16 mm suurune valkja läbipaistmatu kapslikaane ja kapslikehaga, mille kapslikaanele on radiaalsuunas musta tindiga trükitud „FTY 0.25 mg“ ja kapslikehal on must radiaalsuunas riba.

Gilenya 0,5 mg kõvakapslid

16 mm suurune helekollase läbipaistmatu kapslikaane ja valge läbipaistmatu kapslikehaga kapsel, mille kapslikaanele on musta tindiga trükitud „FTY0.5 mg“ ja kapslikehal on kollase tindiga trükitud kaks radiaalsuunas riba.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gilenya on näidustatud haigust modifitseeriva monoterapiiana täiskasvanutele ja lastele alates 10 aasta vanusest, kellel on väga aktiivne, ägenemiste (*relapside*) ja remissioonidega kulgev hulgiskleroos (*Sclerosis multiplex*):

- patsientidel, kelle haigus on väga aktiivne vaatamata täielikule ja adekvaatsele ravikuurile vähemalt ühe haigust modifitseeriva raviga (erandid ja teave väljauhtumisperioodide kohta vt lõigud 4.4 ja 5.1).
- või
- patsientidel, kellel on kiiresti progresseeruv hulgiskleroos, mille puhul on kaks või enam puuet süvendavat ägenemist aasta jooksul ja üks või enam gadoliiniumiga kontrasteeruvat kollet aju magnetresonantstomograafias (MRT) või märkimisväärne T2-kollete arvu suurenemine võrreldes viimase MRT-uuringuga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja selle kulgu pidevalt jälgima *sclerosis multiplex*’i ravis kogunud arst.

Annustamine

Soovitav fingolimoodi annus täiskasvanutele on üks 0,5 mg kapsel ööpäevas, manustatuna suukaudselt.

Soovitav annus lastele (10-aastased ja vanemad) sõltub kehakaalust:

- Lapsed kehakaaluga ≤ 40 kg: üks 0,25 mg kapsel ööpäevas, manustatuna suukaudselt.
- Lapsed kehakaaluga > 40 kg: üks 0,5 mg kapsel ööpäevas, manustatuna suukaudselt.

Lapsed, kes alustavad annustamist 0,25 mg kapslitega ja hiljem saavutavad püsiva kehakaalu üle 40 kg, peavad üle minema 0,5 mg kapslite peale.

Üleminekul 0,25 mg annuselt 0,5 mg annusele, on soovitatav korrata samasugust jälgimist, nagu esimese annuse manustamisel ravi alustamisel.

Samasugune esimese annuse manustamisega seotud jälgimine, nagu ravi alustamisel on soovitatav juhul, kui ravi katkestatakse:

- 1 või enamaks ööpäevaks esimese 2 ravinädala jooksul.
- rohkem kui 7 ööpäevaks 3. ja 4. ravinädala jooksul.
- rohkem kui 2 nädalaks pärast ühekuulist ravi.

Kui ravi katkestatakse lühemaks ajaks, kui eespool loetletud, tuleb ravi jätkata järgmise tavapärase annusega (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad

Gilenyat tuleb kasutada ettevaatlikult 65-aastastel ja vanematel patsientidel ebapiisavate ohutust ja efektiivsust puudutavate andmete tõttu (vt lõik 5.2).

Neerupuudulikkus

Fingolimoodi ei ole uuritud neerupuudulikkusega patsientidel SM-uuringutes. Kliinilise farmakoloogia uuringute alusel ei ole kerge kuni raske neerupuudulikkusega patsientidel vajalik annuse kohandamine.

Maksakahjustus

Gilenyat ei tohi kasutada raske maksakahjustusega (Child-Pugh’ klass C) patsientidel (vt lõik 4.3). Kuigi kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, tuleb ravi alustamisel sellistel patsientidel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Fingolimoodi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 10 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Lastel vanuses 10...12 aastat on väga vähe andmeid (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Manustamisviis

See ravim on suukaudseks manustamiseks.

Gilenyat võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Kapsleid tuleb alati neelata tervelt, ilma avamata.

4.3 Vastunäidustused

- Immuunpuudulikkuse sündroom.
- Oportunistlike infektsioonide suurenenud riskiga patsiendid, sealhulgas immuunkomprimeeritud patsiendid (sealhulgas need, kes antud hetkel saavad immunosupressiivset ravi, või on immuunkomprimeeritud seoses eelneva raviga).
- Rasked aktiivsed infektsioonid, aktiivsed kroonilised infektsioonid (hepatiit, tuberkuloos).
- Aktiivsed kasvaja.
- Raske maksakahjustus (Child-Pugh' klass C).
- Patsiendid, kellel oli viimase 6 kuu jooksul müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, insult/mööduv isheemiline atakk, (stационаarset ravi vajav) dekompenseeritud südamepuudulikkus või *New York Heart Association* (NYHA) III/IV klassi südamepuudulikkus (vt lõik 4.4).
- Raske südamearütmia patsiendid, kes vajavad antiarütmilist ravi Ia või III klassi antiarütmikumidega (vt lõik 4.4).
- Teise astme Mobitzi II tüüpi antrioventrikulaarse (AV) blokaadi või kolmanda astme AV blokaadi või siinussõlme nõrkuse sündroomiga patsiendid, kes ei kasuta südamerütmurit (vt lõik 4.4).
- Patsiendid, kelle esialgne QTc intervall on ≥ 500 msec (vt lõik 4.4).
- Rasedus ja rasestuda võivad naised, kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bradüarütmia

Ravi alustamine põhjustab südame löögisageduse mööduvat vähenemist ja seda võib seostada ka antrioventrikulaarse ülejuhte aeglustumisega, sealhulgas on isoleeritud juhtumitena esinenud mööduvat iseeneslikult lahenevat täielikku AV-blokaadi (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Pärast esimest annust algab südame löögisageduse vähenemine ühe tunni jooksul ja saavutab maksimumi 6 tunni jooksul. See annustamisjärgne toime püsib järgnevatel päevadel, kuid tavaliselt väiksemas ulatuses ning alaneb tavaliselt järgnevate nädalate jooksul. Jätkuval manustamisel taastub keskmine südame löögisageduse algase ühe kuu jooksul. Kuigi mõnel patsiendil ei taastu südame löögisagedus algase esimese kuu lõpuks. Juhtivusehäired olid enamasti mööduvad ja asümptomaatilised. Need ei vajanud üldiselt ravi ja lahenesid ravi esimese 24 tunni jooksul. Vajadusel saab fingolimoodist põhjustatud südamerütmi aeglustumist peatada atropiini või isoprenaliini parenteraalse manustamisega.

Enne ja 6 tundi pärast esimese Gilenya annuse manustamist tuleb kõigil patsientidel teha EKG ja mõõta vererõhku. Kõiki patsiente tuleb bradükardia tunnuste ja sümptomite suhtes jälgida 6 tunni vältel koos igatunniste südame löögisageduse ja vererõhu mõõtmistega. Selle 6 tunni jooksul on soovitatav pidev (reaalajas) EKG jälgimine.

Samad ettevaatusabinõud nagu esimese annuse võtmise puhul on soovitatavad siis, kui patsiendid lähevad annuselt 0,25 mg ööpäevaselt üle annusele 0,5 mg.

Annustamisjärgsete bradükardiaga seotud sümptomite tekkimisel tuleb alustada asjakohase kliinilise käsitlusega ning jätkata jälgimist kuni sümptomite taandumiseni. Kui esimese annuse jälgimisperioodil vajab patsient farmakoloogilist sekkumist, on vajalik ööpäevane jälgimine tervishoiuasutuses ning sama jälgimist tuleb korrata pärast teise Gilenya annuse manustamist.

Kui südame löögisagedus 6-tunnise perioodi lõpus pärast esimese annuse manustamist on madalaim (eeldusel, et maksimaalne farmakodünaamiline efekt südamele ei ole veel saanud), tuleb jälgimist pikendada vähemalt 2 tunni võrra ja kuni südamerütm taas kiireneb. Kui pärast 6 tundi on südamerütm täiskasvanutel vähem kui 45 lööki minutis, 12-aastastel ja vanematel lastel vähem kui 55 lööki minutis või lastel vanuses 10 kuni alla 12 aastat vähem kui 60 lööki minutis või EKG näitab esmaselt tekkinud II või kõrgema astme atrioventrikulaarset blokaadi või QTc intervalli ≥ 500 msek, on vajalik pikendatud jälgimine (vähemalt ööpäev) ja kuni leiud on lahenenud. III astme atrioventrikulaarse blokaadi tekkimine ükskõik mis ajahetkel nõuab samuti pikendatud jälgimist (jälgimine vähemalt ööpäev).

Sõltuvalt ravi kestusest fingolimoodiga ja ravikatkestuse pikkusest võivad toimed südame löögisagedusele ja atrioventrikulaarsele ülejuhtele uuesti tekkida ravi taasalustamisel. Samasugune jälgimine nagu ravi alustamisel on soovitatav juhul, kui ravi katkestatakse (vt lõik 4.2).

Fingolimoodi kasutanud täiskasvanud patsientidel on teatatud väga harvadest T-saki inversiooni juhtudest. T-saki inversiooni korral peab ravimi väljakirjutaja tegema kindlaks, et sellega ei kaasne müokardi isheemia nähte või sümptome. Müokardi isheemia kahtluse korral on soovitatav konsulteerida kardioloogiga.

Tõsiste rütmihäirete või märkimisväärse bradükardia ohu tõttu ei tohi Gilenyat kasutada sinuatriaalse blokaadiga patsientidel, patsientidel, kelle anamneesis on sümptomaatiline bradükardia, korduv sünkkoop või südameseiskumine, või patsientidel, kellel on oluline QT-intervalli pikenemine (QTc > 470 msek [täiskasvanud naised], QTc > 460 msek [tütarlapsed] või > 450 msek [täiskasvanud mehed ja poisilapsed]), ravile allumatu hüpertensioon või raske uneapnoe (vt ka lõik 4.3). Sellistele patsientidele võib Gilenya ravi määrata ainult juhul, kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku riski ja enne ravi alustamist tuleb konsulteerida kardioloogiga, et leida kõige sobivam jälgimise skeem. Ravi alustamisel on soovitatav jälgida vähemalt ööpäev (vt ka lõik 4.5).

Fingolimoodi ei ole uuritud patsientidel, kellel esinevad arütmiaid, mis vajavad ravi Ia klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool) antiarütmikumidega. Ia ja III klassi antiarütmikume on seostatud *torsades de pointes*'e juhtudega bradükardiaga patsientidel (vt lõik 4.3).

Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi beetablokaatorite, südame löögisagedust vähendavate kaltsiumkanali blokaatorite (näiteks verapamiil või diltiaseem) või teiste ainete, mis võivad südame löögisagedust vähendada (näiteks ivabradiin, digoksiin, antikolinergilised ained või pilokarpiin), on Gilenya kasutamiskogemus piiratud. Kuna ravi alustamist fingolimoodiga seostatakse ka südame löögisageduse vähenemisega (vt ka lõik 4.8 Bradüarütmia), võib nende ainete samaaegset kasutamist ravi alustamise ajal seostada tõsise bradükardia ja südameblokaadiga. Potentsiaalse aditiivse toime tõttu südame löögisagedust mõjutavate ravimitega ei tohi Gilenyat määrata patsientidele, kellel samal ajal neid ravimeid kasutatakse (vt ka lõik 4.5). Sellistel patsientidel tuleb ravi Gilenyaga kaaluda ainult juhul, kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku kahju. Kui kaalutakse ravi Gilenyaga, tuleb konsulteerida kardioloogiga, et arutada üleminekut südame löögisagedust mittevähendavatele ravimitele enne raviga alustamist. Kui südame löögisagedust vähendavat ravi ei saa lõpetada, tuleb vastavalt kardioloogi nõuannetele paika panna sobiv jälgimise skeem esimese annuse manustamise järgseks perioodiks. Soovitatav on pikendatud jälgimine vähemalt ööpäev (vt ka lõik 4.5).

QT intervall

Põhjalikus 1,25 ja 2,5 mg fingolimoodi annuste QT intervalli uuringus tasakaalukontsentratsiooni korral andis ravi fingolimoodiga siis, kui selle negatiivne kronotroopne toime oli veel alles, tulemuseks QTcI pikenemise, 90% ülemise usaldusintervalliga $\leq 13,0$ ms. Fingolimoodi ja QTcI pikenemise vahel puudub annuse või plasmakontsentratsiooni ning vastuse vaheline seos. Fingolimoodiraviga seoses puudub QTcI väärtuste kõrvalekaldumise – kas absoluutse või esialgsega võrreldava muutuse – suurenenud esinemissageduse järjepidev esinemine.

Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata. SM-uuringutes ei ole täheldatud kliiniliselt olulist toimet QTc-intervalli pikenemisele, samas ei kaasatud QT-intervalli pikenemise riskiga patsiente kliinilistesse uuringutesse.

Patsientidel, kellel esinevad olulised riskitegurid, näiteks hüpokaleemia või kaasasündinud QT-intervalli pikenemine, soovitatakse pigem vältida ravimeid, mis võivad QTc-intervalli pikendada.

Immunosupressiivsed toimed

Fingolimood on immunosupressiivse toimega, muutes patsiendid infektsioonidele, sealhulgas potentsiaalselt surmavatele oportunistlikele infektsioonidele vastuvõtlikuks. Fingolimood suurendab lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvujate, eriti nahakasvajate tekkeriski. Arstid peavad patsiente hoolikalt jälgima, eriti kaasnevate tingimuste või teadaolevate faktorite, nagu eelnev immunosupressiivne ravi, osas. Sellise ohu kahtluse korral peab arst juhtumipõhiselt kaaluma ravi katkestamist (vt ka lõik 4.4 „Infektsioonid“ ja „Nahakasvajad“ ja lõik 4.8 „Lümfoomid“).

Infektsioonid

Fingolimoodi peamine farmakodünaamiline toime on annusest sõltuv perifeersete lümfotsüütide arvu vähenemine 20...30%-ni esialgselt väärtusest. Selle põhjuseks on lümfotsüütide pöörduv sekvestratsioon lümfooidses koes (vt lõik 5.1).

Enne ravi alustamist Gilenyaga peavad viimase kliinilise vereanalüüsi andmed (st tehtud viimase 6 kuu jooksul või pärast eelneva ravi lõpetamist) olema kättesaadavad. Kliinilist vereanalüüsi on soovitatav hinnata ravi ajal, kolmandal ravikuul ja edaspidi vähemalt üks kord aastas ning infektsiooninähtude ilmnemisel. Vere lümfotsüütide absoluutarvu vähenemisel alla $0,2 \times 10^9/l$ on soovitatav ravi nende arvu taastumiseni katkestada, sest kliinilistes uuringutes katkestati fingolimoodi kasutamine patsientidel, kellel lümfotsüütide absoluutarv langes alla $0,2 \times 10^9/l$.

Raske aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb ravi alustamine Gilenyaga edasi lükata kuni infektsiooni paranemiseni.

Gilenya toime immuunsüsteemile võib suurendada infektsioonide, sealhulgas oportunistlike infektsioonide riski (vt lõik 4.8). Ravi ajal esinevate infektsioonisümptomitega patsientidel tuleb kasutada tõhusaid diagnostika- ja ravistrateegiaid. Tõsise infektsioonikahtlusega patsienti hinnates tuleb kaaluda konsultatsiooni infektsioonide ravimise alal pädeva arstiga. Ravi saavatele patsientidele tuleb öelda, et nad peavad ilmnevatest infektsiooni sümptomitest kohe teavitama oma arsti.

Ravi katkestamist Gilenyaga tuleb kaaluda siis, kui patsiendil tekib raske infektsioon. Enne ravi taasalustamist tuleb hinnata kasu-riski suhet.

Fingolimoodi eliminatsioon pärast ravi lõpetamist võib kesta kuni kaks kuud ja seetõttu tuleb patsiente infektsioonide suhtes jälgida kogu selle aja kestel. Patsiente tuleb juhendada teatama kuni 2 kuud pärast ravi lõpetamist fingolimoodiga esinevatest infektsiooni sümptomitest.

Herpesviiruse infektsioon

Ravi ajal Gilenyaga on esinenud *herpes simplex*'i ja *varicella zoster*'i viiruse põhjustatud tõsised, eluohtlikud ja mõnikord surmavad herpesentsefaliidi, meningiidi või meningoentsefaliidi juhud. Kui tekib entsefaliit, meningiit või meningoentsefaliit, tuleb ravi Gilenyaga katkestada ja alustada vastavale infektsioonile asjakohase raviga.

Enne ravi alustamist Gilenyaga tuleb kontrollida, kas patsiendid on immuunsed *varicella* (tuulerõuged) suhtes. Kui tervishoiutöötaja ei ole kinnitanud anamneesis tuulerõugeid või ei ole dokumenteeritud täielikku *varicella*-vastast vaksineerimist, on patsienti soovitatav enne ravi alustamist Gilenyaga kontrollida *varicella zoster*'i viiruse (VZV) antikehade suhtes. Enne ravi alustamist fingolimoodiga on soovitatav antikehade suhtes negatiivsete patsientide vaksineerimine *varicella* vastu (vt lõik 4.8). Ravi algust fingolimoodiga tuleb lükata edasi 1 kuu võrra, et võimaldada vaktsinatsiooni täielikku toimet.

Krüptokokk-meningiit

Pärast ligikaudu 2...3 aastat kestnud ravi on turuletulekujärgselt teatatud mõnikord surmavate krüptokokk-meningiidide (seennakkus) juhtudest, kuigi täpne seos ravikestusega on teadmata (vt lõik 4.8). Krüptokokk-meningiidile viitavate sümptomitega (nt peavalu koos muutustega vaimses tervises, nagu segasus, hallutsinatsioonid ja/või isiksuse muutused) patsientidele tuleb otsekohe teha diagnostiline hindamine. Kui krüptokokk-meningiit diagnoositakse, tuleb ravi fingolimoodiga katkestada ning alustada asjakohase raviga. Kui ravi taasalustamine fingolimoodiga on vajalik, tuleb enne konsulteerida teiste erialade spetsialistidega (s.o nakkushaiguste spetsialist).

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

Turuletulekujärgselt on fingolimoodiga ravi ajal teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) esinemisest (vt lõik 4.8). PML on oportunistlik infektsioon, mida põhjustab John Cunninghami viirus (JCV), infektsioon võib olla surmlõppega või põhjustada raske puude. Pärast ligikaudu 2...3 aastat kestnud monoteraapiat on eelnevalt natalizumabiga ravi mittesaanud patsientidel esinenud PML-i juhte. Kuigi näib, et hinnanguline risk suureneb aja jooksul vastavuses kumuleeruva ekspositsiooniga, on täpne seos ravikestusega teadmata. Lisaks on PML esinenud patsientidel, keda eelnevalt raviti natalizumabiga, mille kasutamine on teadaolevalt seotud PML-iga. PML tekib vaid JCV infektsiooni korral. JCV testimisel tuleb arvestada, et lümfopenia mõju anti-JCV antikehade testi täpsusele ei ole fingolimoodiga ravi saavatel patsientidel uuritud. Samuti tuleb arvestada, et anti-JCV antikehade testi negatiivne vastus ei välista JCV infektsiooni võimalikkust tulevikus. Enne ravi alustamist fingolimoodiga tuleb teha võrdluseks MRT (tavaliselt 3 kuu jooksul). MRT leid võib muutuda positiivseks enne kliiniliste nähtude ja sümptomite avaldumist. Regulaarsel MRT (vastavalt riiklikele ja kohalikele soovitudele) tegemisel tuleb olla tähelepanelik PML-ile viitavate kollete suhtes. MRT tegemine on osa ettevaatusabinõudest, mis on oluline suurema PML-i riskiga patsientide puhul. Fingolimoodiga ravitud patsientidel on teatatud MRT leiu ja seljaajuvedelikus positiivse JCV DNA leiu põhjal diagnoositud asümptomaatilise PML-i juhtudest. PML-i kahtluse korral tuleb diagnoosimiseks kohe teha MRT ning katkestada ravi fingolimoodiga kuni PML on välistatud.

Inimese papilloomiviiruse infektsioon

Inimese papilloomiviiruse (*human papilloma virus*, HPV) infektsioonist, sealhulgas papilloomist, düsplaasiast, tüügastest ja HPV-seoselisest vähist on teatatud turuletulekujärgselt fingolimoodiga ravi ajal (vt lõik 4.8). Fingolimoodi immuunsust pärssivate omaduste tõttu peab enne fingolimoodiga ravi alustamist kaaluma HPV-vastast vaksineerimist, võttes arvesse vaksineerimissoovitusi. Vähi sõeluuringut, sealhulgas PAP-testi tegemist soovitatakse vastavalt standardravi juhiste.

Maakula turse

Maakula tursest või muudest visuaalsetest sümptomitest on teatatud 0,5% patsientidest, keda on ravitud fingolimoodiga 0,5 mg annusega. Need esinevad peamiselt ravi esimese 3...4 kuu jooksul (vt lõik 4.8). Seetõttu soovitatakse 3...4 kuud pärast ravi alustamist teha oftalmoloogiline hindamine. Kui patsiendid teatavad nägemishäiretest ükskõik millal ravi ajal, tuleb läbi viia silmapõhja, sealhulgas maakula hindamine.

Uveiidi anamneesi ja suhkurtõvega patsientidel esineb suurem maakula turse risk (vt lõik 4.8). Fingolimoodi ei ole uuritud SM-iga patsientidel, kellel esineb samaaegne suhkurtõbi. Suhkurtõvega või uveiidi anamneesiga SM-iga patsientidel soovitatakse läbida oftalmoloogiline hindamine enne ravi alustamist ja teha kontrolluuringuid ravi jooksul.

Ravi jätkamist fingolimoodiga maakula tursega patsientidel ei ole hinnatud. Maakula turse tekkimisel soovitatakse ravi fingolimoodiga katkestada. Otsus, kas pärast maakula turse alanemist ravi Gilenyaga uuesti alustada või mitte, peab arvestama võimalikke kasusid ja riske iga patsiendi puhul eraldi.

Maksakahjustus

Fingolimoodiga ravi saavatel *sclerosis multiplex*'i patsientidel on teatatud maksaensüümide tõusust, eritialaniinaminotransferaas (ALAT), aga ka gammaglutamüültransferaas (GGT) ja aspartaataminotransferaas (ASAT). Teatatud on ka mõnest ägeda maksapuudulikkuse juhust, mis vajab maksasiirdamist, ja kliiniliselt olulisest maksakahjustusest. Maksakahjustuse nähud, sealhulgas märgatavalt tõusnud seerumi maksaensüümide ja üldbilirubiini sisaldus, esinesid juba kümme päeva pärast esimese annuse manustamist ja neist on teatatud ka pärast pikaajalist kasutamist. Kliinilistes uuringutes esines ALAT-i tõus 3 või enam korda üle normivahemiku ülemise piiri (NÜP) 8,0% 0,5 mg fingolimoodiga ravi saanud täiskasvanud patsientidest, võrreldes 1,9% platseebot saanud patsientidest. Tõus suurusega 5 korda NÜP esines 1,8% fingolimoodiga ravi ja 0,9% platseebot saanud patsientidest. Kliinilistes uuringutes katkestati ravi fingolimoodiga, kui tõus oli suurem kui 5 korda NÜP. Maksa transaminaaside tõus esines osal patsientidest ravi taasalustamisel uuesti: see toetab seost fingolimoodiga. Kliinilistes uuringutes esines transaminaaside tõusu igas ravi etapis kuigi peamiselt esines see esimese 12 kuu jooksul. Seerumi transaminaaside tase normaliseerus ligikaudu 2 kuu jooksul pärast ravi katkestamist fingolimoodiga.

Fingolimoodi ei ole uuritud raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel ja seda ei tohi neil patsientidel kasutada (vt lõik 4.3).

Fingolimoodi immunosupressiivsete omaduste tõttu tuleb ravi alustamine aktiivse viirushepatiidiga patsientidel edasi lükata kuni haiguse paranemiseni.

Hiljutised (st viimase 6 kuu jooksul esinenud) transaminaaside ja bilirubiini tasemed peavad enne ravi alustamist olema kättesaadavad. Kliiniliste sümptomite puudumisel tuleb jälgida maksa transaminaaside ja seerumi bilirubiini taset ravi ajal 1., 3., 6., 9. ja 12. kuul ning seejärel perioodiliselt kuni 2 kuud pärast ravi lõpetamist Gilenyaga. Kliiniliste sümptomite puudumisel, kui maksa transaminaaside tase on kõrgem kui 3, kuid madalam kui 5 korda üle NÜPi ilma seerumi bilirubiini sisalduse tõusuta, tuleb mõtlemise teha tihemini, sealhulgas mõõta seerumi bilirubiini ja aluselise fosfataasi (*alkaline phosphatase*, ALP) sisaldust, et teha kindlaks, kas esineb täiendavaid tõuse ja maksafunktsiooni häirete alternatiivset etioloogiat. Kui maksa transaminaaside tase on kõrgem kui 5 korda üle NÜPi või vähemalt 3 korda üle NÜPi koos igasuguse kaasuva tõusuga seerumi bilirubiini sisalduses, tuleb katkestada ravi Gilenyaga. Tuleb jätkata maksafunktsiooni jälgimist. Kui seerumi tasemed normaliseeruvad (sealhulgas juhul, kui tuvastatakse alternatiivne maksafunktsiooni häire põhjus), võib taasalustada ravi Gilenyaga vastavalt patsiendi hoolikale kasu-riski hinnangule.

Patsientidel, kellel tekivad maksafunktsiooni häiretele viitavad sümptomid nagu seletamatu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus või ikterus ja/või tume uriin, tuleb kontrollida kohe maksaensüüme ja bilirubiini ja ravi katkestada, kui kinnitub oluline maksakahjustus. Ravi ei tohi jätkata enne, kui ei ole tuvastatud maksakahjustuse nähtude ja sümptomite võimalik alternatiivne etioloogia.

Ehkki puuduvad andmed, mis kinnitaksid, et juba esineva maksahaigusega patsientidel on Gilenya kasutamisel kõrgeenenud maksafunktsiooni analüüsides tekkerisk suurem, tuleb Gilenya kasutamisel olulise maksahaiguse anamneesiga patsientidel rakendada ettevaatust.

Toime vererõhule

Ravimitega kontrollimata hüpertensiooniga patsiendid jäeti turuletoomise-eelsetest kliinilistest uuringutest välja. Ravile allumatu hüpertensiooniga patsientide ravimisel Gilenyaga on näidustatud eriline ettevaatus.

SM-i kliinilistes uuringutes esines 0,5 mg fingolimoodiga ravi saanud patsientidel keskmiselt ligikaudu 3 mmHg süstoolse vereõhu ja ligikaudu 1 mmHg diastoolse vererõhu tõus, mida esimest korda täheldati ligikaudu 1 kuu pärast ravi alustamist ja mis jätkuva ravi korral püsis. Kaheaastases platseebokontrollitud uuringus kirjeldati hüpertensiooni kõrvaltoimena 6,5% 0,5 mg fingolimoodiga ja 3,3% platseeboga ravi saanud patsientidest. Ravi ajal tuleb vererõhku regulaarselt jälgida.

Respiratoorsed toimed

Fingolimoodiga täheldati väikest annusest sõltuvat forsseeritud ekspiratoorse mahu (FEV₁) ja süsinikmonooksiidi difusioonikapasiteedi (*diffusion capacity for carbon monoxide*, DLCO) väärtuste vähenemist alates 1.-st kuust, mis seejärel püsis stabiilsena. Gilenyat tuleb raske hingamisteede haigusega, kopsufibroosi ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom

0,5 mg annusega on kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (*posterior reversible encephalopathy syndrome* - PRES) harvadest juhtudest. Teatatud on järgmistest sümptomitest: järsk tugeva peavalu teke, iiveldus, oksendamine, muutunud psüühiline seisund, nägemishäired ja krambihood. PRES-i sümptomid on tavaliselt pöörduvad, kuid need võivad edasi areneda isheemiliseks insuldiks või ajuhemorraagiaks. PRES-i kahtluse korral tuleb ravi Gilenyaga katkestada.

Eelnev immunosupressantidega või immunomoduleeriv ravi

Uuringuid ei ole tehtud hindamaks fingolimoodi efektiivsust ja ohutust ravi vahetamisel teriflunomiidilt, dimetüülfumaraadilt või alemtuzumabilt Gilenya vastu. Ravi vahetamisel teiselt haigust modifitseerivalt ravilt Gilenya vastu tuleb arvestada teise ravimi eritumise poolväärtusaega ja toimemehhanismi, et vältida aditiivset toimet immuunsüsteemile, samal ajal minimeerides haiguse reaktiveerumise riski. Enne ravi alustamist Gilenyaga on soovitatav kliiniline vereanalüüs, et kinnitada eelneva ravi toime immuunsusele (st tsütopeeniat) on taandunud.

Ravi Gilenyaga võib üldiselt alustada kohe pärast ravi lõpetamist interferooni või glatirameeratsetaadiga.

Dimetüülfumaraadi korral peab olema piisav väljauhtumisperiood verenäitajate taastumiseks enne ravi alustamist Gilenyaga.

Natalizumabi pika eritumise poolväärtusaja tõttu on eliminatsiooniaeg tavaliselt kuni 2...3 kuud pärast ravi katkestamist. Teriflunomiidi eritumine plasmast on samuti aeglane. Ilma kiirendatud eliminatsiooniprotseduurita võib teriflunomiidi plasmakliirens kesta mitmest kuust kuni 2 aastani. Soovitatav on kiirendatud eliminatsiooniprotseduur, mis on defineeritud teriflunomiidi ravimi omaduste kokkuvõttes või alternatiivselt ei tohi väljauhtumisperiood olla lühem kui 3,5 kuud. Vajalik on ettevaatus seoses võimalike kaasuvate toimetega immuunsusele, kui patsientidel vahetatakse natalizumabi või teriflunomiidi ravi Gilenya ravi vastu.

Alemtuzumabi toime immuunsusele on tugev ja pikaajaline. Kuna nende toimete tegelik kestus on teadmata, ei ole soovitatav pärast alemtuzumabi kasutamist alustada ravi Gilenyaga, kui ravist oodatav kasu ei ületa selgelt kaasuvaid riske patsiendile.

Pikaajalise samaaegse kortikosteroidravi alustamist tuleb hoolikalt kaaluda.

Manustamine koos tugevate CYP450 indutseerijatega

Koos tugevate CYP450 indutseerijatega tuleb fingolimoodi manustada ettevaatusega. Manustamine koos naistepunaga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kasvajad

Nahakasvajad

Gilenyaga ravitud patsientidel on teatatud basaarakulisest kartsinoomist ja teistest nahakasvajatest, sealhulgas pahaloomulisest melanoomist, lamerakk-kartsinoomist, Kaposi sarkoomist ja merkelirakk-kartsinoomist (vt lõik 4.8). Nahamuutuste suhtes tuleb olla tähelepanelik ning enne ravi alustamist on soovitatav läbi viia naha meditsiiniline hindamine, vastavalt kliinilisele hinnangule korrata läbivaatust iga 6 kuni 12 kuu tagant. Kahtlaste nahamuutuste ilmnemisel tuleb patsient suunata dermatoloogi konsultatsioonile.

Pahaloomuliste nahakasvajate võimaliku tekkeriski tõttu tuleb fingolimoodiga ravitavaid patsiente hoiatada kaitsmata päikesekiirguse eest. Need patsiendid ei tohi saada samaaegselt fototeraapiat UV-B-kiirgusega või PUVA-fotokemoteraapiat.

Lümfoomid

Lümfoomi juhtudest on teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgses praktikas (vt lõik 4.8). Teatatud juhud on oma loomult heterogeensed, peamiselt on tegemist non-Hodgkini lümfoomiga, sealhulgas B-rakulised ja T-rakulised lümfoomid. Teatatud on naha T-rakulise lümfoomi (*mycosis fungoides*) juhtudest. Teatatud on ka Epstein-Barri viiruse (EBV) positiivse B-rakulise lümfoomi surmlõppega juhust. Lümfoomi kahtlusel tuleb ravi fingolimoodiga katkestada.

Rasestuda võivad naised

Ohu tõttu lootele on fingolimood vastunäidustatud raseduse ajal ja rasestuda võivatele naistele, kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni. Enne ravi alustamist tuleb fertiilses eas naisi teavitada riskist lootele, raseduse puudumist peab kinnitama rasedustesti negatiivne tulemus ja tuleb kasutada efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja 2 kuud pärast ravi lõpetamist (vt lõigud 4.3 ja 4.6 ja arsti teabematerjali pakett).

Turselised kahjustuskolded

Turuletulekujärgselt on teatatud SM-i ägenemisega seotud harvadest turselistest kahjustuskolletest. Raskete ägenemiste korral peab tegema MRT uuringu, et välistada turselised kahjustuskolded. Arst peab juhupõhiselt kaaluma ravi katkestamist, arvestades individuaalset kasu-riski suhet.

Haiguse ägenemine (tagasilöök) pärast ravi katkestamist fingolimoodiga

Turuletulekujärgselt on mõnedel patsientidel, kes katkestasid ravi fingolimoodiga, täheldatud harva haiguse ägenemist. Üldiselt on seda täheldatud 12 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist, aga sellest on teavitatud ka kuni 24 nädalat pärast ravi katkestamist fingolimoodiga. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik ravi katkestamisel fingolimoodiga. Kui ravi katkestamist fingolimoodiga peetakse vajalikuks, tuleb arvesse võtta erakordselt kõrge aktiivsusega haiguse retsidiivi võimalust ning patsiente tuleb jälgida oluliste nähtude ja sümptomite suhtes ja alustada sobiva raviga vastavalt vajadusele (vt „Ravi lõpetamine“ allpool).

Ravi lõpetamine

Kui tehakse otsus lõpetada ravi Gilenyaga, siis tuleb fingolimoodi poolväärtusaega arvestades pidada ravis 6-nädalane paus, et fingolimood kaoks verest täielikult (vt lõik 5.2). Lümfootsüütide arv muutub enamikul patsientidest progressiivselt uuesti normaalseks 1...2 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist (vt lõik 5.1), kuigi täielik taastumine võib mõnedel patsientidel võtta märkimisväärselt rohkem aega. Muu ravi alustamisel selle aja jooksul esineb samaaegne fingolimoodi ekspositsioon. Immunosuppressantide kasutamine kohe pärast ravi lõpetamist Gilenyaga võib põhjustada aditiivset toimet immuunsüsteemile ja seetõttu tuleb olla ettevaatlik.

Ettevaatlik tuleb olla ka fingolimoodiga ravi katkestamisel tagasilöögi riski tõttu (vt „Haiguse ägenemine (tagasilöök) pärast ravi katkestamist fingolimoodiga“ eespool). Kui ravi katkestamine Gilenyaga osutub vajalikuks, peab patsiente selle aja jooksul võimaliku tagasilöögi nähtude osas jälgima.

Mõju seroloogilistele testidele

Et fingolimood vähendab lümfotsüütide arvu ümberjaotamise teel sekundaarsetes lümfoidorganites, ei saa perifeersete lümfotsüütide arvu Gilenyaga ravitud patsientidel kasutada lümfotsüütide alaklasside staatuse hindamiseks. Laboratoorsed testid, mis hõlmavad tsirkuleerivate mononukleaarsete rakkude kasutamist, vajavad suuremaid veremahte tsirkuleerivate lümfotsüütide arvu vähenemise tõttu.

Lapsed

Laste ohutusprofiil sarnaneb täiskasvanutega ja hoiatused ja ettevaatusabinõud täiskasvanutele kehtivad seega ka lastele.

Gilenyat määramisel lastele peab eriti silmas pidama järgmist:

- esimese annuse manustamise ajal peab järgima ettevaatusabinõusid (vt „Bradüarütmia“ eespool). Samasugused ettevaatusabinõud nagu esimese annuse puhul on soovitatavad siis, kui patsiendid lähevad ööpäevaselt annuselt 0,25 mg üle 0,5 mg annusele;
- kontrollrühmaga laste uuringus D2311 teatati krampihoogudest, ärevusest, meeleolu langusest ja depressioonist, esinedes sagedamini fingolimoodi saanud patsientidel kui nendel patsientidel, kes said beeta-1a-interferooni. Selles patsientide alarühmas on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.8 „Lapsed“);
- lastel, kes said Gilenyat, on märgatud kergeid isoleeritud bilirubiini taseme tõusu juhtusid;
- lastel on soovitatav teostada kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimise juhendile enne ravi alustamist Gilenyaga (vt „Infektsioonid“ eespool);
- väga piiratud hulgal andmeid on kättesaadavad lastel vanuses 10...12 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg või Tanneri staadiumis <2 (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Ettevaatus on vajalik nendes alarühmades väga piiratud hulga andmete kättesaadavuse tõttu kliinilisest uuringust;
- laste pikaajalised ohutusandmed pole kättesaadavad.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antineoplastilised, immunomoduleerivad või immunosupressiivsed ravimid

Antineoplastilisi, immunomoduleerivaid või immunosupressiivseid ravimeid ei tohi koos manustada aditiivsete toimete riski tõttu immuunsüsteemile (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Ettevaatlik tuleb samuti olla patsientide üleviimisel ravilt pika toimeajaga immuunsust mõjutavatelt ravimitelt, nagu natalizumab, teriflunomiid või mitoksantroon (vt lõik 4.4). *Sclerosis multiplex*'i kliinilistes uuringutes ei olnud ägenemiste kaasuv ravi lühiajaliste kortikosteroidide ravikuuridega seotud infektsioonide esinemissageduse suurenemisega.

Vaktsineerimine

Ravi ajal Gilenyaga ja kuni kaks kuud pärast seda võib vaktsineerimine olla vähem efektiivne. Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamine võib sisaldada infektsioonide riski ja seda tuleb seetõttu vältida (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Bradükardiat indutseerivad ravimid

Fingolimoodi on uuritud kombinatsioonis atenooli ja diltiaseemiga. Kui tervetel vabatahtlikel läbi viidud koostoime uuringus kasutati fingolimoodi koos atenooliga, esines fingolimoodiga ravi alustamisel täiendav 15%-line südame löögisageduse vähenemine. Seda toimet ei täheldatud diltiaseemiga. Beetablokaatoreid või teisi südame löögisagedust vähendada võivaid ravimeid, näiteks Ia ja III klassi antiarütmikume, kaltsiumkanali blokaatoreid (näiteks verapamiil või diltiaseem), ivabradiini, digoksiini, antikoliinesteraase või pilokarpiini saavatel patsientidel ei tohi alustada ravi Gilenyaga potentsiaalse aditiivse toime tõttu südame löögisagedusele (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui kaalutakse ravi Gilenyaga, tuleb selliste patsientide puhul konsulteerida kardioloogiga, et arutada üleminekut südame löögisagedust mitteõjutavatele ravimitele või sobivat jälgimist ravi alustamisel. Kui südame löögisagedust vähendavate ravimite võtmist ei saa lõpetada, on soovitatav vähemalt ööpäevane jälgimine.

Teiste ravimite farmakokineetilised koostoimed fingolimoodiga

Fingolimoodi metaboliseerib peamiselt CYP4F2. Ka teised ensüümid, näiteks CYP3A4, võivad tema metabolismis osaleda, eriti CYP3A4 tugeva induktsiooni korral. Ei eeldata, et transportvalkude potentsed inhibiitorid mõjutaksid fingolimoodi dispositsiooni. CYP4F2 pärssimise kaudu põhjustas fingolimoodi manustamine koos ketokonasooliga 1,7-kordse fingolimoodi ja fingolimoodfosfaadi plasmakontsentratsiooni (AUC) suurenemise. Ettevaatus on vajalik ainetega, mis võivad pärssida CYP3A4 (proteaasiinhibiitorid, asoolidest seenevastased ravimid, mõned makroliidid nagu klaritromütsiin või telitromütsiin).

600 mg karbamasepiini manustamine tasakaalukontsentratsioonis kaks korda ööpäevas koos 2 mg fingolimoodiga põhjustas fingolimoodi ja tema metaboliitide AUC-i vähenemise ligikaudu 40% võrra. Teised tugevad CYP3A4 ensüümi indutseerijad nagu rifampitsiin, fenobarbitaal, fenütoiin, efavirens ja naistepuna võivad fingolimoodi ja tema metaboliitide AUC-i vähendada vähemalt samas ulatuses. Kuna see võib potentsiaalselt nõrgendada efektiivsust tuleb neid koos manustada ettevaatusega. Manustamine koos naistepunaga ei ole siiski soovitatav (vt lõik 4.4).

Fingolimoodi farmakokineetilised koostoimed teiste ravimitega

On ebatõenäoline, et fingolimood omab mõju ainetele, mida metaboliseerivad põhiliselt CYP450 ensüümid või mis on peamiste transportvalkude substraadid.

Fingolimoodi koosmanustamine tsüklosporiiniga ei kutsunud esile muutusi tsüklosporiini ega fingolimoodi plasmakontsentratsioonis. Seetõttu ei eeldata, et fingolimood muudaks CYP3A4 substraatideks olevate ravimite farmakokineetikat.

Fingolimoodi samaaegne manustamine koos suukaudsete kontratseptiividega (etinüülöstradioli ja levonorgestreeliga) ei kutsunud esile muutuseid suukaudsete kontratseptiivide plasmakontsentratsioonis. Koostoimete uuringuid teisi progestageene sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega läbi viidud ei ole, ehkki ei eeldata, et fingolimood mõjutaks nende plasmakontsentratsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon naistel

Fingolimood on vastunäidustatud rasestuda võivatele naistele, kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.3). Seetõttu peab enne ravi alustamist fertiilses eas naistel raseduse puudumist kinnitama rasedustesti negatiivne tulemus ning nõustada tuleb seoses tõsise riskiga lootele. Rasestuda võivad naised peavad ravi ajal ja 2 kuud pärast ravi katkestamist Gilenyaga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, kuna fingolimoodi elimineerimiseks organismist pärast ravi katkestamist kulub ligikaudu 2 kuud (vt lõik 4.4).

Arsti teabepakett sisaldab muuhulgas spetsiifilisi meetmeid. Neid meetmeid peab rakendama enne fingolimoodi väljakirjutamist naistele ja ravi ajal.

Ravi lõpetamisel fingolimoodiga raseduse planeerimiseks tuleb arvestada haiguse võimaliku ägenemisega (vt lõik 4.4).

Rasedus

Turuletulekujärgsed andmed inimestel viitavad, et fingolimood on seotud kaasasündinud vääraarengute riski 2-kordse suurenemisega, kui seda manustati raseduse ajal, võrreldes üldpopulatsioonis täheldatud määraga (2...3%; EUROCAT).

Järgnevatest rasketest vääraarengutest teatati kõige sagedamini:

- kaasasündinud südamehaigus, nagu kodade ja vatsakeste vaheseina defektid, Fallot' tetraad;
- neerude vääraarengud;
- lihaste ja luustiku vääraarengud.

Puuduvad andmed fingolimoodi mõju kohta sünnitustegevusele ja sünnitusele.

Loomkatsed on näidanud reproduktiivset toksilisust, sealhulgas loodete kaotust ja organdefekte, eriti püsivat *truncus arteriosus*'t ja vatsakeste vaheseina defekte (vt lõik 5.3). Lisaks osaleb fingolimoodi poolt mõjutatav retseptor (sfignosiin-1-fosfaadi retseptor) teadaolevalt veresoonte formeerumises embrüogeneesi ajal.

Sellest tulenevalt on fingolimoodi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravi fingolimoodiga tuleb peatada 2 kuud enne kavandatavat rasedust (vt lõik 4.4). Kui naine rasestub ravi ajal, tuleb ravi fingolimoodiga katkestada. Kahjulike toimete ohu tõttu lootele tuleb pakkuda raviga seotud meditsiinialast nõu ja teostada ultraheliuuringud.

Imetamine

Fingolimood eritub ravitud katseloomade piima laktatsiooni ajal (vt lõik 5.3). Tõsiste fingolimoodi kõrvaltoimete tekkeohu tõttu imikutele ei tohi Gilenyat saavad naised imetada.

Fertiilsus

Prekliiniliste uuringute andmed ei viita sellele, et fingolimood oleks seotud fertiilsuse vähenemise suurenenud riskiga (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fingolimood ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Siiski võib aeg-ajalt ravi alustamisel esineda pearinglust või uimasust. Alustades Gilenya võtmist, on soovitatav patsiente 6-tunnise perioodi vältel jälgida (vt lõik 4.4, Bradüarütmia).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

0,5 mg annuse puhul olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq 10\%$) peavalu (24,5%), maksaensüümide aktiivsuse tõus (15,2%), kõhulahtisus (12,6%), köha (12,3%), gripp (11,4%), sinusiit (10,9%) ja seljavalu (10,0%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtlik tabel

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt spontaansete teatiste või kirjanduse juhtude kaudu teatatud kõrvaltoimed on toodud allpool. Esinemissagedus on kindlaks määratud järgmise kokkuleppe põhjal: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100 \dots < 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000 \dots < 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000 \dots < 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Gripp Sinusiit
Sage:	Herpesviirusnakkused Bronhiit <i>Tinea versicolor</i>
Aeg-ajalt:	Pneumoonia
Teadmata:	Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)** Krüptokokk-infektsioonid**
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage:	Basaarakuline kartsinoom
Aeg-ajalt:	Pahaloomuline melanoom****
Harv:	Lümfoom*** Lamerakk-kartsinoom****
Väga harv:	Kaposi sarkoom****
Teadmata:	Merkelirakk-kartsinoom***
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage:	Lümfoopenia Leukopeenia
Aeg-ajalt:	Trombotsütoopenia
Teadmata:	Autoimmuunne hemolüütiline aneemia*** Perifeerne turse***
Immuunsüsteemi häired	
Teadmata:	Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas lööve, urtikaaria ja angioödeem ravi alustamisel***
Psühhiaatrilised häired	
Sage:	Depressioon
Aeg-ajalt:	Meeleolu langus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu
Sage:	Pearinglus Migreen
Aeg-ajalt:	Krambihood
Harv:	Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom*
Teadmata:	Raske haiguse ägenemine pärast ravi lõpetamist fingolimoodiga***
Silma kahjustused	
Sage:	Ähmane nägemine
Aeg-ajalt:	Maakula turse
Südame häired	
Sage:	Bradükardia Atrioventrikulaarne blokaad
Väga harv:	T-saki inversioon***
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	Köha
Sage:	Düspnoe

Seedetrakti häired	
Väga sage:	Kõhulahtisus
Aeg-ajalt:	Iiveldus***
Maksa ja sapiteede häired	
Teadmata:	Äge maksapuudulikkus***
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage:	Ekseem Alopeetsia Sügelus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Seljavalu
Sage:	Liigesevalu Lihasevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage:	Asteenia
Uuringud	
Väga sage:	Maksaensüümide aktiivsuse tõus (alaniinaminotransferaasi, gammaglutamüültransferaasi ja aspartaaminotransferaasi taseme tõus)
Sage:	Kehakaalu langus*** Vere triglütseriidide sisalduse suurenemine
Aeg-ajalt:	Neutrofiilide hulga vähenemine
<p>* Sageduskategooria põhineb kõikidest uuringutest hinnanguliselt ligikaudu 10 000-lt fingolimoodi saanud patsiendilt saadud andmetel.</p> <p>** PML-ist ja krüptokokk-infektsioonidest (sealhulgas krüptokokk-meningiidi juhtudest) on teatatud turuletulekujärgselt (vt lõik 4.4).</p> <p>*** Kõrvaltoimed spontaanestest teatistest ja kirjandusest</p> <p>**** Sageduse kategooria ja riskianalüüs põhinevad kõikidest uuringutest hinnangulisel ekspositsioonil üle 24 000 patsiendilt, kes said 0,5 mg fingolimoodi.</p>	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

SM-i kliinilistes uuringutes oli infektsioonide (65,1%) esinemissagedus 0,5 mg annuse korral sarnane platseebo puhul täheldatuga. Siiski esinesid alumiste hingamisteede infektsioonid, eelkõige bronhiit ja vähemal määral herpesinfektsioon ja pneumoonia sagedamini fingolimoodiga ravitud patsientidel. Isegi 0,5 mg annuse puhul on teatatud dissemineerunud herpesinfektsiooni juhtudest, sealhulgas surmaga lõppenud juhud.

Turuletulekujärgselt on teatatud oportunistlikest infektsioonidest, nagu viirus- (nt *varicella zoster* viirus [VZV], progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat põhjustav John Cunninghami viirus [JCV], *herpes simplex* viirus [HSV]), seeninfektsioonid (nt krüptokokk, sealhulgas krüptokokk-meningiit) või bakteriaalsed infektsioonid (nt atüüpiline mükobakter), millest mõni on lõppenud surmaga (vt lõik 4.4).

Inimese papilloomiviiruse (HPV) infektsioonist, sealhulgas papilloomist, düsplaasiast, tüügastest ja HPV-seoselisest vähist on teatatud turuletulekujärgselt fingolimood-ravi ajal (vt lõik 4.4). Fingolimoodi immuunsust pärssivate omaduste tõttu peab enne ravi alustamist fingolimoodiga kaaluma HPV-vastast vaksineerimist, võttes arvesse vaksineerimissoovitusi. Vähi sõeluuringut, sealhulgas PAP-testi tegemist soovitatakse vastavalt standardravi juhiste.

Maakula turse

SM-i kliinilistes uuringutes esines maakula turse 0,5% patsientidest, keda raviti soovitatava 0,5 mg annusega, ja 1,1% patsientidest, keda raviti suurema 1,25 mg annusega. Enamik juhtudest esines maakula turse esimese 3...4 ravikuu jooksul. Mõnel patsiendil esines nägemise hägustumine või nägemisteravuse langus, kuid teised olid asümptomaatilised ja diagnoositi rutiinse oftalmoloogilise läbivaatuse käigus. Maakula turse üldiselt paranes või taandus iseenesest pärast ravi katkestamist fingolimoodiga. Ägenemise riski pärast ravi taasalustamist ei ole hinnatud.

Maakula turset esines enam SM-iga patsientidel, kellel oli anamneesis uveiiti (17% uveidi anamneesiga vs. 0,6% uveidi anamneesita). Gilenya ei ole uuritud SM-iga patsientidel, kellel esineb suhkurtõbi, haigus, mida seostatakse maakula turse riski suurenemisega (vt lõik 4.4). Neerusiirdamise kliinilistes uuringutes, millesse kaasati suhkurtõvega patsiendid, põhjustas ravi fingolimoodiga 2,5 mg ja 5 mg annustega maakula turse esinemissageduse 2-kordse suurenemise.

Bradiarütmia

Ravi alustamine põhjustab südame löögisageduse mööduvat vähenemist ja seda võib seostada ka atrioventrikulaarse ülejuhte aeglustumisega. SM-i kliinilistes uuringutes täheldati suurimat südame löögisageduse langust 6 tunni jooksul pärast ravi algust, keskmine südame löögisagedus vähenes 12...13 löögi võrra minutis fingolimoodi 0,5 mg annuse puhul. Südame löögisagedust alla 40 korra minutis täiskasvanutel ja alla 50 korra minutis lastel täheldati fingolimoodi 0,5 mg annuse korral harva. Keskmine südame löögisagedus liikus esialgse suunas 1 kuu kroonilise ravi jooksul. Bradükardia oli üldiselt asümptomaatiline, kuid mõnedel patsientidel esinesid kerged kuni mõõdukad sümptomid, sealhulgas hüpotensioon, pearinglus, väsimus ja/või südamepekslemine, mis taandusid 24 tunni jooksul pärast ravi alustamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

SM-i kliinilistes uuringutes leiti esimese astme atrioventrikulaarne blokaad (pikenenud PR intervall EKG-l) pärast ravi alustamist täiskasvanutel ja lastel. Täiskasvanutel läbi viidud kliinilistes uuringutes esines see 4,7% 0,5 mg fingolimoodi saanud patsientidest, 2,8% intramuskulaarset beeta-1a-interferooni saanud patsientidest ja 1,6% platseebot saanud patsientidest. Teise astme atrioventrikulaarne blokaad leiti vähem kui 0,2% 0,5 mg fingolimoodi saanud täiskasvanud patsientidest. Turuletulekujärgsel perioodil on üksikjuhtumitena teatatud mööduvast iseeneslikult lahenevast täielikust AV-blokaadist 6-tunnise jälgimisperioodi jooksul pärast Gilenya esimese annuse manustamist. Patsiendid paranesid iseenesest. Juhtehäired, mida esines nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgselt, olid tüüpiliselt mööduvad, asümptomaatilised ja taandusid esimese 24 tunni jooksul pärast ravi algust. Kuigi kõik patsiendid ei vajanud meditsiinilist sekkumist, sai üks patsient, keda raviti 0,5 mg fingolimoodiga, isoprenaliini asümptomaatilise teise astme Mobitz I atrioventrikulaarse blokaadi tõttu.

Turuletulekujärgsel perioodil on esinenud isoleeritud hilise avaldumisega juhtumeid, sealhulgas mööduvat asüstooliat ja selgitamata põhjusega surmasid 24 tunni jooksul pärast esimest annust. Nendel juhtumitel on segavaks teguriks kaasuvad ravimid ja/või eelnevalt esinev haigus. Nende juhtumite ja Gilenya seos ei ole selge.

Vererõhk

SM-i kliinilistes uuringutes seostati 0,5 mg fingolimoodi keskmiselt ligikaudu 3 mmHg süstoolse vererõhu ja ligikaudu 1 mmHg diastoolse vererõhu tõusuga, mis avaldus ligikaudu 1 kuu pärast ravi alustamist. See tõus püsis ravi jätkumisel. Hüpertensioonist teatati 6,5% patsientidest, kes said 0,5 mg fingolimoodi, ja 3,3% patsientidest, kes said platseebot. Turuletulekujärgsel perioodil on esimese kuu jooksul pärast ravi alustamist esinenud hüpertensiooni juhtumeid, mis võivad vajada antihüpertensiivset ravi või Gilenya ravi katkestamist (vt ka lõik 4.4, Toime vererõhule).

Maksafunktsioon

Gilenyaga ravi saavatel SM-ga täiskasvanutel ja lastel on teatatud maksaensüümide aktiivsuse tõusust. Kliinilistes uuringutes esines 8,0% ja 1,8% 0,5 mg fingolimoodiga ravitud täiskasvanud patsientidest asümptomaatiline maksa transaminaaside seerumisisalduse suurenemine vastavalt $\geq 3 \times \text{ULN}$ (normi ülemine piir) ja $\geq 5 \times \text{ULN}$. Maksa transaminaaside tõusu on mõnedel patsientidel esinenud ravi taasalustamisel, mis toetab seost ravimiga. Kliinilistes uuringutes esines transaminaaside tõusu igas ravi etapis kuigi peamiselt esines see esimese 12 kuu jooksul. ALAT-i tase muutus uuesti normaalseks ligikaudu 2 kuud pärast ravi katkestamist. Väikesel arvul patsientidest (N = 10 1,25 mg korral, N = 2 0,5 mg korral), kellel esines ALAT-i tõus $\geq 5 \times \text{ULN}$ ja kes jätkasid ravi fingolimoodiga, muutus ALAT-i tase uuesti normaalseks ligikaudu 5 kuu jooksul (vt lõik 4.4, „Maksafunktsioon“).

Närvisüsteemi häired

Kliinilistes uuringutes esinesid patsientidel, keda raviti suuremate fingolimoodi annustega (1,25 mg või 5,0 mg) harvad närvisüsteemi mõjutavad toimed, sealhulgas isheemilised ja hemorraagilised insuldid ning ebatüüpilised neuroloogilised häired, näiteks ägeda dissemineerunud entsefalomüeliidi (ADEM) laadsed haigusjuhud.

Fingolimoodi kasutamisel kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud krambihoogetest, sealhulgas epileptilisest staatusest.

Vaskulaarsed häired

Patsientidel, kes said ravi fingolimoodiga suuremas annuses (1,25 mg), esines harva perifeerset arterite oklusiivset haigust.

Respiratoorne süsteem

Forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu (FEV_1) ja süsinikmonooksiidi difusioonivõime (DLCO) väärtuste väikest annusest sõltuvat vähenemist täheldati ravi korral Gilenyaga alates 1. kuust ja seejärel need stabiliseerusid. 24. kuul oli vähenemine võrreldes algsete väärtustega prognoositava FEV_1 osas 2,7% 0,5 mg fingolimoodi ja 1,2% platseebo puhul ning see erinevus kadus ravi lõpetamisel. DLO vähenemine 24. kuul oli 3,3% 0,5 mg fingolimoodi ja 2,7% platseebo puhul (vt ka lõik 4.4, „Respiratoorsed toimed“).

Lümfoomid

Esinenud on erinevat tüüpi lümfoome nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgselt, sealhulgas üks surmaga lõppenud Epstein Barri viiruse (EBV) suhtes positiivne B-rakuline lümfoom. Kliinilistes uuringutes on ilmnenud kõrgem non-Hodgkini lümfoomi (B-rakuline ja T-rakuline) esinemissagedus, kui on oodatav üldpopulatsioonis. Turuletulekujärgselt teatati mõnest T-rakulise lümfoomi juhust, sealhulgas naha T-rakulise lümfoomi juhtudest (*mycosis fungoides*) (vt ka lõik 4.4, Kasvajad).

Hemofagotsüootiline sündroom

Seoses infektsioonidega on fingolimoodiga ravi saavatel patsientidel väga harva teatatud surmaga lõppenud hemofagotsüootilise sündroomi (HPS) juhtudest. HPS on haruldane seisund, mida on kirjeldatud seoses infektsioonide, immunosupressiooni ja erinevate autoimmuunhaigustega.

Lapsed

Kontrollrühmaga laste uuringus D2311 (vt lõik 5.1), kus manustati 0,25 mg või 0,5 mg fingolimoodi ööpäevas, sarnanes laste (vanuses 10...18 aastat) ohutusprofiil üldiselt täiskasvanud patsientidega. Siiski esines uuringus rohkem neuroloogilisi ja psühhiaatrilisi häireid. Selles alarühmas on vaja rakendada ettevaatust väga piiratud hulga andmete kättesaadavuse tõttu kliinilisest uuringust.

Laste uuringus teatati krambihoogetest 5,6% fingolimoodi ja 0,9% beeta-1a-interferooni saanud patsientidel.

On teada, et depressioon ja ärevus esinevad sagedamini *sclerosis multiplex*'i patsientide hulgas. Depressioonist ja ärevusest on teatatud ka lastel, kes said fingolimoodi.

Lastel, kes said fingolimoodi, on märgatud kergeid isoleeritud bilirubiini taseme tõusu juhtusid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Terved vabatahtlikud talusid hästi üksikannuseid, mis kuni 80 korda ületasid soovitatavat annust (0,5 mg). Annusega 40 mg, teatasid kuuest isikust viis kergest raskus- või ebamugavustundest rindkeres, mis vastas kliiniliselt väikeste hingamisteede reaktiivsusele.

Fingolimood võib ravi alustamisel põhjustada bradükardiat. Südame löögisageduse vähenemine algab tavaliselt ühe tunni jooksul alates esimese annuse manustamisest ja on kõige järsem 6 tunni jooksul. Gilenya negatiivne kronotroopne efekt püsib rohkem kui 6 tundi ja väheneb progresseeruvalt ravile järgnevate päevade jooksul (vt lähemalt lõik 4.4). On teatatud ka vähenenud atrioventrikulaarsest juhtivusest koos lühiajaliste iseeneslikult lahenevate täielike AV blokaadi isoleeritud juhtumitega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kui üleannustamine toimub Gilenya esmakordsel manustamisel, on oluline vähemalt esimese 6 tunni jooksul patsienti jälgida pideva (reaalajas) EKG-ga ja mõõta igal tunnil südame löögisagedust ning vererõhku (vt lõik 4.4).

Lisaks tuleb jälgimist pikendada vähemalt ööpäevani ja kuni lahenduseni juhul, kui pärast 6 tundi on südame löögisagedus < 45 lööki minutis täiskasvanutel, < 55 lööki minutis lastel vanuses 12 aastat ja vanemad või < 60 lööki minutis lastel vanuses 10 aastat kuni alla 12 aasta või kui 6 tundi pärast esimest annust näitab EKG teise või kõrgema astme AV blokaadi või QTc intervalli ≥ 500 msek. Kolmanda astme AV blokaadi esinemisel mis tahes ajahetkel tuleb samuti jälgimist pikendada ööpäevani.

Dialüüs ega plasmavahetus ei eemalda fingolimoodi organismist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA27

Toimemehhanism

Fingolimood on sfingosiin-1-fosfaadi retseptori modulaator. Fingolimood metaboliseeritakse sfingosiini kinaasi poolt aktiivseks metaboliidiks fingolimoodfosfaadiks. Fingolimoodfosfaat seondub väikeses nanomolaarses kontsentratsioonis sfingosiin-1-fosfaadi (S1P) retseptoriga 1, mis paikneb lümfotsüütidel, läbib kergesti hematoentsefaalbarjääri ja seondub S1P retseptoriga 1, mis paikneb närvirakkudel kesknärvisüsteemis (KNS). Toimides lümfotsüütidel paiknevate S1P retseptorite funktsionaalse antagonistina, blokeerib fingolimoodfosfaat lümfotsüütide võime lümfisõlmedest välja liikuda, mis põhjustab lümfotsüütide ümberjaotumise, mitte ammendumise. Loomkatsed on näidanud, et ümberjaotumine vähendab patogeensete lümfotsüütide, kaasa arvatud põletikueelsete Th17-rakkude, infiltratsiooni kesknärvisüsteemi, kus need osaleksid närvipõletikus ja närvikoe kahjustamises. Loomkatsed ja *in vitro* eksperimendid näitavad, et fingolimood võib mõjuda närvirakkudel olevatele S1P retseptoritele.

Farmakodünaamilised toimed

4...6 tunni jooksul pärast esimest fingolimoodi 0,5 mg annust väheneb lümfotsüütide arv ligikaudu 75%-ni esialgselt perifeerses veres. Pideval igapäevasel manustamisel jätkab lümfotsüütide arv vähenemist kahepäevase perioodi jooksul ja jõuab minimaalse arvuni ligikaudu 500 raku/mikroliitris ehk ligikaudu 30%-ni esialgselt. Kaheksateist protsenti patsientidest saavutas minimaalse lümfotsüütide arvu alla 200 raku/mikroliitris vähemalt ühel korral. Lümfotsüütide arv püsib väiksena igapäevase annustamise korral. Enamik T- ja B-lümfotsüüte liigub regulaarselt läbi lümfoidorganite ja neid rakke fingolimood peamiselt mõjutabki. Ligikaudu 15...20% T-lümfotsüütidest on efektor-mälu fenotüüp, need rakud on olulised perifeerse immuunjärelevalve jaoks. Et see lümfotsüütide alatüüp ei liigu tavaliselt lümfoidorganitesse, siis fingolimood seda ei mõjuta. Perifeersete lümfotsüütide arvu suurenemine on nähtav päevade jooksul pärast ravi lõpetamist fingolimoodiga ja tüüpiliselt saavutatakse normaalne arv ühe või kahe kuu jooksul. Igapäevane fingolimoodi annustamine viib neutrofiilide arvu vähesele kuni ligikaudu 80%-le vähenemisele esialgselt. Monotsüüte fingolimood ei mõjuta.

Fingolimood põhjustab ravi alustamisel südame löögisageduse mööduvat vähenemist ja atriuventrikulaarse ülejuhte aeglustumist (vt lõik 4.4 ja 4.8). Südame löögisageduse maksimaalset vähenemist täheldatakse 6 tunni jooksul pärast annustamist, 70% negatiivsest kronotroopsest toimest saavutatakse esimesel ööpäeval. Korduval manustamisel muutub südame löögisagedus tagasi esialgseks ühe kuu jooksul. Fingolimoodi poolt esile kutsutud südame löögisageduse vähenemine on parenteraalsete atropiini või isoprenaliini annustega taaspöörduv. Inhaleeritaval salmeteroolil on samuti näidatud mõõdukat positiivset kronotroopset toimet. Ravi alustamisel fingolimoodiga esineb kodade enneaegsete kontraktsioonide sagenemine, kuid kodade virvenduse/laperduse või ventrikulaarsete arütmiate või ektoopia esinemissagedus ei suurene. Ravi fingolimoodiga ei ole seotud südame väljutusmahu vähenemisega. Ravi fingolimoodiga ei mõjuta südame autonoomseid vastuseid, sealhulgas südame löögisageduse ööpäevast varieeruvust ega vastust koormusele.

S1P4 võib osaliselt toimesse panustada, kuid pole põhiline retseptor, mis vastutab lümfoidse ammendumise eest. Bradükardia ja vasokonstriksiooni toimetehhanismi uuriti ka *in vitro* merisigadel ja jänese isoleeritud aordis ja koronaararteris. Jõuti järeldusele, et bradükardiat võib vahendada peamiselt kaaliumi sissevoolukanali või G-valgu poolt aktiveeritud K⁺ sissevoolukanali aktivatsiooni kaudu ja et vasokonstriksioon võib olla vahendatud Rho-kinaasi ja kaltsium-sõltuva mehhanismi poolt.

Ravi fingolimoodi 0,5 ja 1,25 mg üksik- või korduvate annustega kahe nädala jooksul ei ole seotud hingamisteede resistentsuse määratava suurenemisena, mõõdetuna FEV₁ ja forsseeritud ekspiratoorse voolukiiruse (FEF) 25...75 abil. Siiski on fingolimoodi üksikannused ≥ 5 mg (10-kordne soovitatav annus) seotud annusest sõltuva hingamisteede resistentsuse suurenemisega. Ravi fingolimoodi 0,5, 1,25 või 5 mg korduvannustega ei ole seotud halvenenud oksügenisatsiooni või hapniku desaturatsiooniga koormusel või suurenenud hingamisteede vastusega metakoliinile. Fingolimoodiga ravitavatel isikutel on normaalne bronhodilateeriv vastus inhaleeritavatele beeta-agonistidele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Fingolimoodi efektiivsust on näidatud kahes uuringus, mis hindasid fingolimoodi 0,5 mg ja 1,25 mg üks kord ööpäevas manustatavaid annuseid ägenemiste ja remissiooniga SM-iga täiskasvanud patsientidel. Mõlemad uuringud hõlmasid täiskasvanud patsiente, kellel oli eelneva 2 aasta jooksul esinenud ≥ 2 ägenemist või eelneva aasta jooksul ≥ 1 ägenemine. *Expanded Disability Status Score* (EDSS) oli 0...5,5. Samale täiskasvanute populatsioonile suunatud kolmas uuring jõudis lõpule pärast Gilenya registreerimist.

Uuring D2301 (FREEDOMS) oli 2-aastane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrollitud III faasi uuring 1272-1 patsiendil (n=425 annusega 0,5 mg, 429 annusega 1,25 mg, 418 platseeboga). Tunnuste mediaanväärtused alghetkel olid: vanus 37 aastat, haiguse kestus 6,7 aastat ja EDSS skoor 2,0. Tulemusnäitajad on toodud tabelis 1. Kummagi tulemusnäitaja osas ei olnud 0,5 mg ja 1,25 mg annuse vahel olulisi erinevusi.

Tabel 1 Uuring D2301 (FREEDOMS): põhitulemused

	Fingolimood 0,5 mg	Platseebo
Kliinilised tulemusnäitajad		
Ägenemiste määr aastas (esmane tulemusnäitaja)	0,18**	0,40
24 kuu jooksul ilma ägenemisteta patsientide osakaal	70%**	46%
3 kuu järel kinnitatud puude progresseerumisega osakaal†	17%	24%
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,70 (0,52, 0,96)*	
MRT tulemusnäitajad		
Uute või suurenevate T2-kollete mediaan- (keskmine) arv 24 kuu jooksul	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Gd-kontrasteerivate kollete mediaan- (keskmine) arv 24 kuu jooksul	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Aju mahu % muutuse mediaan (keskmine) 24 kuu jooksul	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Puude progresseerumine määratletuna 1-punktilise EDSS suurenemisena, mida on kinnitatud 3 kuud hiljem		
** p<0,001, *p<0,05, võrreldes platseeboga		
Kõik kliiniliste tulemusnäitajate analüüsid toimusid ravikavatsuse alusel. MRT analüüsil kasutati hinnatavat andmekogumit.		

Patsiendid, kes lõpetasid 24-kuulise põhiuuringu (FREEDOMS), võisid jätkata pimendatud annusega jätku-uuringus (D2301E1) ja saada fingolimoodi. Kokku jätkas 920 patsienti (n=331 jätkas annusega 0,5 mg, 289 jätkas annusega 1,25 mg, 155 vahetati platseebo 0,5 mg annuse vastu ja 145 vahetati platseebo 1,25 mg annuse vastu). Pärast 12 kuud (36. kuu) jätkas uuringus 856 patsienti (93%). Patsientidel, kes said põhiuuringus fingolimoodi annuses 0,5 mg ja jätkasid annusega 0,5 mg, oli 24 ja 36 kuu vahel ägenemiste määr aastas (ARR) 0,17 (põhiuuringus 0,21). Patsientidel, kellel vahetati platseebo fingolimoodi 0,5 mg vastu, oli ARR 0,22 (põhiuuringus 0,42).

Võrreldavaid tulemusi kirjeldati ägenemiste ja remissioonidega SM-iga (D2309; FREEDOMS 2) sarnases 2-aastases randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud III faasi fingolimoodi uuringus 1083 patsiendil (n=358 said annust 0,5 mg, 370 said annust 1,25 mg, 355 said platseebot). Tunnuste mediaanväärtused alghetkel olid: vanus 41 aastat, haiguse kestus 8,9 aastat, EDSS skoor 2,5.

Tabel 2 Uuring D2309 (FREEDOMS 2): põhitulemused

	Fingolimood 0,5 mg	Platseebo
Kliinilised tulemusnäitajad		
Ägenemiste määr aastas (esmane tulemusnäitaja)	0,21**	0,40
24 kuu jooksul ilma ägenemisteta patsientide osakaal	71,5%**	52,7%
3 kuu järel kinnitatud puude progresseerumisega osakaal†	25%	29%
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,83 (0,61, 1,12)	
MRT tulemusnäitajad		
Uute või suurenevate T2-kollete mediaan- (keskmine) arv 24 kuu jooksul	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Gd-kontrasteeruvate kollete mediaan- (keskmine) arv 24 kuu jooksul	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Aju mahu % muutuse mediaan (keskmine) 24 kuu jooksul	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Puude progresseerumine määratletuna 1-punktilise EDSS suurenemisena, mida on kinnitatud 3 kuud hiljem ** p<0,001 võrreldes platseeboga Kõik kliiniliste tulemusnäitajate analüüsid toimusid ravikavatsuse alusel. MRT analüüsil kasutati hinnatavat andmekogumit.		

Uuring D2302 (TRANSFORMS) oli 1-aastane randomiseeritud, topeltpime, topeltimitatsiooniga, aktiivse (interferoon beeta-1a) kontrolliga III faasi uuring 1280-l patsiendil (n=429 annusega 0,5 mg, 420 annusega 1,25 mg, 431 beeta-1a-interferooniga annuses 30 µg lihasesisese süstena üks kord nädalas). Tunnuste mediaanväärtused alghetkel olid: vanus 36 aastat, haiguse kestus 5,9 aastat ja EDSS skoor 2,0. Uuringu tulemused on toodud Tabelis 3. Suuri erinevusi 0,5 mg ja 1,25 mg annuste vahel mõlema tulemusnäitaja osas ei olnud.

Tabel 3 Uuring D2302 (TRANSFORMS): põhitulemused

	Fingolimood 0,5 mg	Beeta-1a- interferoon, 30 µg
Kliinilised tulemusnäitajad		
Ägenemiste määr aastas (esmane tulemusnäitaja)	0,16**	0,33
12 kuu jooksul ilma ägenemisteta patsientide osakaal	83%**	71%
3 kuu järel kinnitatud puude progresseerumisega osakaal†	6%	8%
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,71 (0,42, 1,21)	
MRT tulemusnäitajad		
Uute või suurenevate T2-kollete mediaan- (keskmine) arv 12 kuu jooksul	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Gd-kontrasteeruvate kollete mediaan- (keskmine) arv 12 kuu jooksul	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Aju mahu % muutuse mediaan (keskmine) 12 kuu jooksul	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Puude progresseerumine määratletuna 1-punktilise EDSS suurenemisena, mida on kinnitatud 3 kuud hiljem * p<0,01, **p<0,001, võrreldes beeta-1a-interferooniga. Kõik kliiniliste tulemusnäitajate analüüsid toimusid ravikavatsuse alusel. MRT analüüsil kasutati hinnatavat andmekogumit.		

Patsiendid, kes lõpetasid 12-kuulise põhiuuringu (TRANSFORMS), võisid jätkata pimendatud annusega jätku-uuringus (D2301E1) ja saada fingolimoodi. Kokku jätkas 1030 patsienti, kuigi neist 3 patsienti ei saanud ravi (n=356 jätkas annusega 0,5 mg, 330 jätkas annusega 1,25 mg, 167 vahetas beeta-1a-interferooni 0,5 mg annuse vastu ja 174 vahetas beeta-1a-interferooni 1,25 mg annuse vastu). Pärast 12 kuud (24. kuu) jätkas uuringus 882 patsienti (86%). Patsientidel, kes said põhiuuringus fingolimoodi annuses 0,5 mg ja jätkasid annusega 0,5 mg, oli 12 ja 24 kuu vahel ARR 0,20 (põhiuuringus 0,19). Patsientidel, kellel vahetati beeta-1a-interferooni fingolimoodi 0,5 mg vastu, oli ARR 0,33 (põhiuuringus 0,48).

Uuringute D2301 ja D2302 ühendatud tulemused näitasid püsivat ja statistiliselt olulist annualiseeritud ägenemiste sageduse vähenemist võrreldes võrdlusravimiga alarühmades, mis olid määratletud soo, vanuse, varasema SM-i ravi, haiguse aktiivsuse või puude esialgse raskusastme alusel.

Kliiniliste uuringute andmete täiendavad analüüsid on näidanud ühetaolist ravitoimet ägenemiste ja remissioonidega kulgeva SM-i suure aktiivsusega patsientide alamrühmades.

Lapsed

Fingolimoodi 0,25 mg või 0,5 mg (annus valiti vastavalt kehakaalule ja ekspositsioonile) üks kord ööpäevas annuste efektiivsus ja ohutus on tõestatud lastel vanuses 10 kuni <18 aastat ägenemiste ja remissioonidega SM-i ravis.

Uuring D2311 (PARADIGMS) oli topeltpime, topeltimitatsiooniga, aktiivse kontrolliga uuring paindliku kestusega kuni 24 kuud, 215 patsiendiga vanuses 10 kuni <18 aastat (n=107 fingolimoodi rühmas, 108 beeta-1a-interferooni rühmas, kus saadi 30 µg lihasesisese süstina üks kord nädalas).

Esialgsete tunnuste mediaanväärtused olid: vanus 16 aastat, haiguse mediaankestus 1,5 aastat ja EDSS väärtus 1,5. Enamus patsientidest oli Tanneri staadiumis 2 või kõrgem (94,4%) ja kehakaaluga >40 kg (95,3%). Kokkuvõttes, 180 (84%) patsienti jõudis uuringuravimi põhifaasiga lõpule (n=99 [92,5%] fingolimoodi rühmas, 81 [75%] beeta-1a-interferooni rühmas). Lõpptulemused on näha tabelis 4.

Tabel 4 Uuring D2311 (PARADIGMS): põhitulemused

	Fingolimood 0,25 mg või 0,5 mg	Beeta-1a-interferoon 30 µg
Kliinilised tulemusnäitajad	N=107	N=107 [#]
Ägenemiste määr aastas (esmane tulemusnäitaja)	0,122**	0,675
12 kuu jooksul ägenemisteta patsientide osakaal	85,7**	38,8
MRT tulemusnäitajad		
Aastane uute või suurenevate T2-kollete määr	n=106	n=102
Kohandatud keskmine	4,393**	9,269
Gd-kontrasteerivate T1-kollete arv skaneeringul 24 kuu jooksul	n=106	n=101
Kohandatud keskmine	0,436**	1,282
Ajuatroofia aastane määr algväärtusest 24 kuu jooksul	n=96	n=89
Vähimruutude keskmine	-0,48*	-0,80
#	Üks patsient, kes oli randomiseeritud saama beeta-1a-interferooni lihasesisese süstina, ei olnud võimeline neelama topeltimitatsiooniga ravimit ja lahkus uuringust. Patsient jäeti täisanalüüsist ja ohutusandmestikust välja.	
*	p<0,05, ** p<0,001, võrreldes beeta-1a-interferooniga.	
	Kõik kliiniliste tulemusnäitajate analüüsid olid täisanalüüsi andmestik.	

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilised andmed saadi tervetel täiskasvanud vabatahtlikel, siiratud neeruga täiskasvanud patsientidel ja SM-iga täiskasvanud patsientidel.

Efektiivsust tagav farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit on fingolimoodfosfaat.

Imendumine

Fingolimoodi imendumine on aeglane (t_{\max} 12...16 tundi) ja ulatuslik ($\geq 85\%$). Näiv absoluutne suukaudne biosaadavus on 93% (95% usaldusintervall 79...111%). Tasakaalukontsentratsioon veres saavutatakse 1...2 kuu jooksul manustamisel üks kord ööpäevas ja tasakaalukontsentratsioon on ligikaudu 10 korda suurem kui esialgse annusega saavutatav.

Toidu tarbimine ei mõjuta fingolimoodi C_{\max} -i ega plasmakontsentratsiooni (AUC).

Fingolimoodfosfaadi C_{\max} vähenes vähesel määral – 34% võrra, samas kui AUC ei muutunud. Seetõttu võib Gilenyat võtta toidukordadest sõltumatult (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Fingolimood jaotub ulatuslikult erütrotsüütides, fraktsioon vererakkudes on 86%. Fingolimoodfosfaati haaravad vererakud vähem, < 17%. Fingolimood ja fingolimoodfosfaat seonduvad ulatuslikult valkudega (> 99%).

Fingolimood jaotub ulatuslikult organismi kudedesse ja selle jaotusruumala on ligikaudu 1200 ± 260 liitrit. Uuring nelja terve isikuga, kes said intravenoosselt ühekordse annuse fingolimoodi radiojodeeritud analoogi, näitas, et fingolimood tungib ajju. Uuringus, kus *sclerosis multiplex*'iga 13 meessoost patsienti said 0,5 mg fingolimoodi ööpäevas, oli fingolimoodi (ja fingolimoodfosfaadi) keskmine kogus seemnevedelikus püsikontsentratsiooni tingimustes ligikaudu 10 000 korda madalam kui manustatud suukaudse annuse (0,5 mg) puhul.

Biotransformatsioon

Inimesel muundatakse fingolimood pöörduva stereoselektiivse fosforüülimise teel farmakoloogiliselt aktiivseks (S)-enantiomeeriks, fingolimoodfosfaadiks. Fingolimood eemaldatakse oksüdatiivse biotransformatsiooni teel peamiselt katalüüsides CYP4F2 ja võimalik et teiste isoensüümide kaudu ning järgneva rasvhapete taolise degradeerimise teel mitteaktiivseteks metaboliitideks. Tähelestatud on farmakoloogiliselt mitteaktiivsete mittepolaarsete fingolimoodi tseramiidanalogoide teket. Peamine fingolimoodi metabolismis osalev ensüüm on tuvastatud osaliselt – see võib olla kas CYP4F2 või CYP3A4.

[^{14}C] fingolimoodi ühekordse suukaudse manustamise järel on peamised fingolimoodiga seotud komponendid veres nende osa alusel AUC-s 34 ööpäeva pärast radioaktiivselt märgistatud ravimi annustamist fingolimood ise (23%), fingolimoodfosfaat (10%) ja mitteaktiivsed metaboliidid [M3 karboksüülhappe metaboliit (8%), M29 tseramiidmetaboliit (9%) ja M30 tseramiidmetaboliit (7%)].

Eritumine

Fingolimoodi verekliirens on $6,3 \pm 2,3$ l/h ja keskmine näiv terminaalne eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on 6...9 ööpäeva. Fingolimoodi ja fingolimoodfosfaadi sisaldus veres väheneb terminaalises faasis paralleelselt, mis viib mõlema sarnaste poolväärtusaegadeni.

Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 81% annusest aeglaselt uriiniga inaktiivsete metaboliitidena. Fingolimood ja fingolimoodfosfaat ei eritu muutumatul kujul uriiniga, kuid on peamised komponendid väljaheites, kus nende kogus mõlemal on alla 2,5% annusest. 34 ööpäeva pärast eritub manustatud annusest 89%.

Lineaarsus

Fingolimoodi ja fingolimoodfosfaadi kontsentratsioonid suurenevad näivald annusega proportsionaalselt pärast korduvaids üks kord ööpäevas manustatud 0,5 mg või 1,25 mg annuseid.

Omadused patsientide erirühmades

Sugu, etniline päritolu ja neerupuudulikkus

Fingolimoodi ja fingolimoodfosfaadi farmakokineetika ei erine meestel ja naistel, erineva etnilise päritoluga patsientidel või kerge kuni raske neerupuudulikkusega patsientidel.

Maksakahjustus

Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega uuritavatel (Child-Pugh' klass A, B ja C) ei täheldatud fingolimoodi C_{max} muutust, samas kui fingolimoodi AUC suurenes vastavalt 12%, 44% ja 103% võrra. Raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) vähenes fingolimoodfosfaadi C_{max} 22% võrra ning AUC ei muutunud oluliselt. Fingolimoodfosfaadi farmakokineetikat kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei hinnatud. Fingolimoodi näiline eliminatsiooni poolväärtusaeg kerge maksakahjustusega patsientidel ei muutu, kuid pikeneb mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 50% võrra.

Fingolimoodi ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) (vt lõik 4.3). Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi fingolimoodiga alustada ettevaatlikult (vt lõik 4.2).

Eakad patsiendid

Kliiniline kogemus ja farmakokineetiline informatsioon üle 65-aastastel patsientidel on piiratud. Gilenyat tuleb 65-aastastel ja vanematel patsientidel kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lastel (vanuses 10 aastat ja vanemad) suurenevad fingolimoodfosfaadi kontsentratsioonid selgelt annusega võrdeliselt vahemikus 0,25 mg ja 0,5 mg.

Fingolimoodfosfaadi tasakaalukontsentratsioon on lastel (vanuses 10 aastat ja vanemad), kes said ööpäevas 0,25 mg või 0,5 mg fingolimoodi, ligikaudu 25% madalam kui kontsentratsioon täiskasvanutel patsientidel, kes said 0,5 mg fingolimoodi.

Alla 10 aasta vanuste laste kohta andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Fingolimoodi prekliinilist ohutust uuriti hiirtel, rottidel, koertel ja ahvidel. Peamised sihtorganid olid lümfoidsüsteem (lümfopeenia ja lümfoidatroofia), kopsud (suurenenud kaal, silelihaste hüpertroofia bronhoalveolaarsel piiril) ja süda (negatiivne kronotroopne toime, vererõhu tõus, perivaskulaarsed muutused ja müokardi degeneratsioon) mitmetel liikidel ning veresooneid (vaskulopaatia) ainult rottidel, annusega 0,15 mg/kg ja rohkem 2-aastase uuringu vältel, näidates ligikaudu 4-kordset marginaali, tuginedes plasmakontsentratsioonile inimesel (AUC) 0,5 mg ööpäevas annuse juures.

Mingeid tõendeid kartsinogeensuse kohta ei avastatud 2-aastases bioanalüüsis rottidel fingolimoodi suukaudsete annustega kuni maksimaalse talutava annuseni 2,5 mg/kg, mis kujutab endast ligikaudu 50-kordset inimese plasmakontsentratsiooni (AUC) 0,5 mg annuse korral. Siiski täheldati 2-aastases uuringus hiirtel pahaloomulise lümfoomi suurenenud esinemissagedust annustega 0,25 mg/kg ja enam, mis kujutab endast 6-kordset inimese plasmakontsentratsiooni (AUC) 0,5 mg igapäevase annuse korral.

Fingolimood ei olnud loomkatsetes ei mutageenne ega klastogeneenne.

Fingolimoodil puudus toime spermatooside arvule/liikuvusele või isaste ja emaste rottide fertiilsusele kuni suurimates testitud annustes (10 mg/kg), mis kujutab endast ligikaudu 150-kordset inimese plasmakontsentratsiooni (AUC) 0,5 mg annuse korral.

Fingolimood oli teratogeenne rottidel annuses 0,1 mg/kg ja rohkem. Selle annuse juures oli raviaine ekspositsioon rottidel sarnane patsientidele, kellele manustati 0,5 mg raviannus. Kõige sagedasemate loote vistseraalsete väärarendite hulka kuulusid persisteriv *truncus arteriosus* ja vatsakeste vaheseina defekt. Küülikutel ei saanud teratogeenset potentsiaali täielikult hinnata, ehkki annuste juures, mis olid 1,5 mg/kg või suuremad, täheldati suuremat embrüo-/looteperioodi suremust, ning 5 mg/kg annusega täheldati loodete eluvõimelisuse vähenemist ja lootea kasvupeetust. Nende annuste juures oli raviaine ekspositsioon küülikutel sarnane patsientidele.

Rottidel oli F1 põlvkonna poegade elulemus vähenenud varases sünnitusjärgses perioodis annuste korral, mis ei põhjustanud emasloomal toksilisust. Siiski ei mõjutanud ravi fingolimoodiga F1 kehakaalu, arengut, käitumist ega fertiilsust.

Fingolimood eritus ravitud loomade piima laktatsiooni ajal kontsentratsioonides, mis on 2...3 korda suuremad ema plasmas leiduvatest. Fingolimood ja selle metaboliidid läbisid tiinetel küülikutel platsentaarbarjääri.

Noorloomade uuringud

Kahest noorte rottidega läbiviidud toksilisuse uuringute tulemustest ilmnisid mõningased toimed neurokäitumuslikule vastusele, hilinevad seksuaalsele küpsusele ja vähenenud immuunvastusele korduvate stimulatsioonide peale meriteo *Megathura crenulata* hemotsüaniiniga (ing k *keyhole limpet hemocyanin*, KHL). Neid ei peetud kõrvaltoimeteks. Üldiselt olid fingolimoodi raviga seotud toimed noorloomadel võrreldav sellega, mida nähti täiskasvanud rottidel sarnase annuse tasemetel juures. Erandiks olid muutused luu mineraaltiheduses ja neurokäitumuse halvenemine (viibinud võpatuse reaktsioon kuulnud mõjurile), mida täheldati noorloomadel annustes 1,5 mg/kg ja rohkem, ja kopsu silelihaste hüpertroofia puudumine noortel rottidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Gilenya 0,25 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Mannitool
Hüdroksüpropüültselluloos
Hüdroksüpropüülbetadeks
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

Trükitint

Šellak (E904)
Must raudoksiid (E172)
Propüleenglükool (E1520)
Kontsentreeritud ammoniaagilahus (E527)

Gilena 0,5 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Mannitool
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

Triikitint

Šellak (E904)
Veevaba etanool
Isopropüülalkohol
Butüülalkohol
Propüleenglükool (E1520)
Puhastatud vesi
Kontsentreeritud ammoniaagilahus (E527)
Kaaliiumhüdroksoid
Must raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Dimetikoon

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Gilena 0,25 mg kõvakapslid

2 aastat

Gilena 0,5 mg kõvakapslid

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Gilena 0,25 mg kõvakapslid

PVC/PVDC/alumiiniumist blisterpakendid, mis sisaldavad 7 või 28 kõvakapslit.
PVC/PVDC/alumiiniumist perforeeritud üksikannuse blisterpakendid, mis sisaldavad 7 x 1 kõvakapslit.

Gilenya 0,5 mg kõvakapslid

PVC/PVDC/alumiiniumist blisterpakendid, mis sisaldavad 7, 28 või 98 kõvakapslit.
PVC/PVDC/alumiiniumist blisterpakendid, mis sisaldavad 7 või 28 kõvakapslit nädala/kuupakendis
või hulgapakendid, mis sisaldavad 84 (3 pakendit, igas 28) kõvakapslit nädala/kuupakendis.
PVC/PVDC/alumiiniumist perforeeritud üksikannuse blisterpakendid, mis sisaldavad
7 x 1 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Gilenya 0,25 mg kõvakapslid

EU/1/11/677/007-009

Gilenya 0,5 mg kõvakapslid

EU/1/11/677/001-006

EU/1/11/677/010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. märts 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. november 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Sloveenia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne GILENYA turuletoomist peab müügiloa hoidja kooskõlastama igas EL-i liikmesriigis kohaliku raviametiga teabeprogrammi sisu ja formaadi, sealhulgas suhtlusvahendid, jaotusmeetodid ja teised programmi osad.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas EL-i liikmesriigis, kus GILENYAt plaanitakse turustada, saavad GILENYAt välja kirjutavad arstid teabematerjali paketi, mis sisaldab:

1. ravimi omaduste kokkuvõtet;
2. arstide meelespead täiskasvanutele ja lastele, mida kaaluda enne GILENYA väljakirjutamist, sealhulgas rasedusaegse kasutamise registri teavet;
3. patsiendi/lapsevanema/hooldaja juhendit, mida anda patsientidele, nende vanematele (või seaduslikele eestkostjatele) ja hooldajatele;
4. rasedusega seotud patsiendi meelespead, mida anda vajaduse korral patsientidele, nende vanematele (või seaduslikele eestkostjatele) ja hooldajatele.

Arsti meelespea

Arstidele suunatud meelespea peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- Jälgimise nõuded ravi alustamisel:

Enne esimest annust

- enne GILENYA esimese annuse manustamist tuleb teha alg EKG;
- enne GILENYA esimese annuse manustamist tuleb mõõta vererõhku;
- enne ravi alustamist (6 kuu jooksul) tuleb teha maksafunktsiooni test, kaasa arvatud transaminaasid ja bilirubiin;
- diabeedi või uveiidi anamneesiga patsientidele tuleb enne ravi alustamist GILENYAga teha oftalmoloogiline läbivaatus;
- enne ravi alustamist tuleb kinnitada negatiivset rasedustesti.

Kuni 6 tundi pärast esimest annust

- vähemalt 6 tunni vältel pärast GILENYA esimese annuse manustamist tuleb jälgida patsienti bradükardia nähtude ja sümptomite suhtes, sealhulgas igatunnise pulsi ja vererõhu mõõtmisega. Soovitav on pidev (reaalajas) EKG jälgimine;
- 6-tunnise jälgimisperioodi lõpus tuleb teha EKG.

> 6 kuni 8 tundi pärast esimest annust

- Kui 6-tunnise jälgimisperioodi lõpus on südame löögisagedus madalaim pärast esimese annuse manustamist, tuleb jälgimisperioodi pikendada vähemalt 2 tunni võrra ja kuni südame löögisagedus jälle tõuseb.
- Soovitused ravi taasalustamiseks GILENYAga pärast ravi katkestamist:
Samasugune esimese annuse manustamisega seotud jälgimine nagu ravi alustamisel on soovitatav juhul, kui ravi katkestatakse:
 - üheks või enamaks ööpäevaks esimese 2 ravinädala jooksul;
 - rohkem kui 7 ööpäevaks 3. ja 4. ravinädala jooksul;
 - rohkem kui 2 nädalaks pärast ühekuulist ravi.

- Soovitatav on pärast esimest annust (või kui esimese annuse manustamisega seotud jälgimine on vajalik ravi taasalustamise tõttu) jälgimine üle öö:
 - Südame löögisageduse pikendatud jälgimine tervishoiuasutuses vähemalt üle öö ja kuni lahenduseni seisundite puhul, mis nõuavad farmakoloogilist sekkumist ravi alustamisega/taasalustamisega seotud jälgimisperioodi jooksul. Pärast GILENYA teise annuse manustamist korrata esimese annuse manustamisega seotud jälgimist;
 - Südame löögisageduse pikendatud jälgimine tervishoiuasutuses vähemalt üle öö ja kuni lahenduseni järgmiste seisundite puhul:
 - kolmanda astme AV blokaad ükskõik mis ajahetkel;
 - kui 6. tunnil on:
 - a. südame löögisagedus < 45 lööki minutis, 12-aastastel ja vanematel lastel vähem kui 55 lööki minutis või lastel vanuses 10...12 aastat vähem kui 60 lööki minutis;
 - b. esmaselt tekkinud teise või kõrgema astme AV blokaad;
 - c. QTc intervall ≥ 500 msek.

- GILENYA on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:
 - teadaolev immuunpuudulikkuse sündroom;
 - oportunistlike infektsioonide suurenenud risk, sealhulgas immunokomprimeeritud patsiendid (sealhulgas need, kes antud hetkel saavad immunosupressiivset ravi, või on immunokomprimeeritud seoses eelneva raviga);
 - rasked aktiivsed infektsioonid, aktiivsed kroonilised infektsioonid (hepatiit, tuberkuloos);
 - teadaolevad aktiivsed kasvaja;
 - raske maksakahjustus (Child-Pugh' klass C);
 - viimase 6 kuu jooksul olnud müokardiinfarkt (MI), ebastabiilne stenokardia, insult/mööduv isheemiline atakk, (statsioonarset ravi vajav) dekompenseeritud südamepuudulikkus või *New York Heart Association* (NYHA) III/IV klassi südamepuudulikkus;
 - raske südamearütmia, mis vajab antiarütmilist ravi Ia või III klassi antiarütmikumidega;
 - teise astme Mobitzi II tüüpi atrioventrikulaarne (AV) blokaad või kolmanda astme AV blokaad või siinussõlme nõrkuse sündroom, juhul, kui ei kasutata südamerütmurit;
 - esialgne QTc intervall ≥ 500 msek;
 - rasedad naised ja rasestuda võivad naised, kes ei kasuta tõhusat kontratseptsiooni;
 - ülitundlikkus toimeaine või mis tahes abiainetega suhtes.

- GILENYA ei ole soovitatav patsientidele, kellel on:
 - sinuatriaalne südameblokaad;
 - QTc pikenemine > 470 msek (täiskasvanud naised), QTc > 460 msek (tütarlapsed) või > 450 msek (täiskasvanud mehed ja poisslapsed);
 - anamneesis südameseiskumine;
 - raske uneapnoe;
 - anamneesis sümptomaatiline bradükardia;
 - anamneesis korduv süngoop;
 - ravimata hüpertensioon.

Selliste patsientide korral peab GILENYA ravi määramiseks oodatav kasu kaaluma üles võimaliku riski ja enne ravimi määramist tuleb konsulteerida kardioloogiga, et leida sobiv jälgimise skeem. Soovitatav on jälgimine vähemalt üle öö.

- GILENYA ei ole soovitatav patsientidele, kes võtavad samal ajal ravimeid, mis teadaolevalt vähendavad südame löögisagedust. Selliste patsientide korral peab GILENYA ravi määramiseks oodatav kasu kaaluma üles võimaliku riski ja enne ravimi määramist tuleb konsulteerida kardioloogiga, et arutada võimalust minna üle südame löögisagedust mittealandavale ravile või juhul, kui see ei ole võimalik, määrata sobiv jälgimise skeem. Soovitatav on pikendatud jälgimine vähemalt üle öö.
- GILENYA vähendab lümfotsüütide arvu perifeerses veres. Enne ravi alustamist (6 kuu jooksul või pärast eelneva ravi katkestamist) GILENYAga tuleb kõigil patsientidel kontrollida lümfotsüütide arvu perifeerses veres ja jälgida ravi ajal. Ravi tuleb katkestada, kui lümfotsüütide arv on kinnitatult $<0,2 \times 10^9/l$. Ravi uuesti alustamisel tuleb kasutada kinnitatud annustamist 0,5 mg üks kord ööpäevas (või 0,25 mg üks kord ööpäevas lastel vanuses 10 aastat ja vanemad kehakaaluga ≤ 40 kg). Teised annustamisrežiimid pole kinnitatud.
- GILENYA on immunosupressiivne toime, mis eelsoodustab patsientide riski infektsioonile, sealhulgas oportunistlikele infektsioonidele, mis võivad lõppeda surmaga, ja suurendab lümfoomide (sealhulgas *mycosis fungoides*) ja teiste, eriti nahakasvajate tekkeriski. Hoolikalt peab jälgima nahakasvajaid ja *mycosis fungoides*'t. Arstid peavad patsiente hoolikalt jälgima, eriti neid, kellel on kaasnevad seisundid või teadaolevad tegurid nagu eelnev immunosupresseeriv ravi. Juhul, kui seda riski kahtlustatakse, peab arst ravi katkestamist juhtumipõhiselt kaaluma.
 - Tõsiste aktiivsete infektsioonide korral tuleb ravi alustamisega oodata infektsiooni paranemiseni. Tõsiste infektsioonide korral tuleb kaaluda ravi katkestamist. Aditiivse toimet tõttu immuunsüsteemile ei tohi samaaegselt manustada antineoplastilisi, immunomoduleerivaid või immunosupresseerivaid ravimeid. Samal põhjusel tuleb pikaajalise samaaegse kortikosteroidravi alustamist hoolikalt kaaluda.
 - Soovitatav on tähelepanelikult jälgida basaarakulise kartsinoomi ja teiste nahakasvajate, sealhulgas pahaloomulise melanoomi, lamerakk-kartsinoomi, Kaposi sarkoomi ja Merkelirakk-kartsinoomi suhtes, hinnates nahka enne ravi alustamist ja seejärel iga 6 kuni 12 kuu järel ja arvestades kliinilise hinnanguga. Kahtlaste kahjustuste korral tuleb patsiendid suunata dermatoloogile. Patsiente tuleb hoiatada nahakaitseta päikesekiirguse eest. Need patsiendid ei tohi saada samaaegset fototeraapiat UV-B-kiirguse või PUVA-fotokemoteraapiaga.
- Patsientide puhul, kellel plaanitakse alustada ravi GILENYAga, kehtivad spetsiifilised soovitusel vaktsineerimiste kohta.
 - Kui tervishoiutöötaja ei ole kinnitanud anamneesis tuulerõugeid või ei ole dokumenteeritud täielikku *varicella*-vastast vaktsineerimist, on patsienti soovitatav kontrollida *varicella zoster*'i viiruse (VZV) antikehade suhtes. Täielik vaktsineerimine *varicella* vastu on soovitatav antikehade suhtes negatiivsetel patsientidel ja ravi algust GILENYAga tuleb lükata edasi 1 kuu võrra, et saabuks vaktsiini täielik toime.

- Patsiente tuleb juhendada, et ravi ajal GILENYAga ja kuni kahe kuu vältel pärast ravi lõpetamist tuleb kohe teavitada oma arsti infektsiooni sümptomitest ja nähtudest.
 - Teostada kohene diagnostiline hindamine patsientidel, kellel on sümptomid ja nähud, mis viitavad entsefaliidile, meningiidile või meningoentsefaliidile; diagnoosi korral alustada sobiva raviga.
 - GILENYA-ravil olles on teatatud tõsistest, eluohtlikest ja mõnel juhul surmaga lõppenud entsefaliidi, meningiidi või meningoentsefaliidi juhtudest, mis on põhjustatud *herpes simplex*-viirusest (HSV) või VZV-st.
 - Krüptokokilise meningiidi (mis mõnel juhul lõppesid surmaga) teateid on saadud ligikaudu 2...3 aastat pärast ravi, kuigi täpne seos ravi pikkusega on teadmata.
 - PML-i juhud esinesid ligikaudu 2...3 aastat pärast monoterapiat, kuigi täpne seos ravi pikkusega on teadmata.
Arstid peavad tähelepanelikult jälgima PML-ile viitavate kliiniliste sümptomite või MRT-leidude suhtes. PML-i kahtluse korral tuleb katkestada ravi GILENYAga seni, kuni PML on välistatud.
 - Inimese papilloomiviiruse (HPV) infektsioonist, sealhulgas papilloomist, düsplaasiast, tüügastest ja HPV-seoselisest vähist on teatatud turuletulekujärgselt fingolimood-ravi ajal. Vähi sõeluuringut, sealhulgas PAP-testi tegemist, ja patsientide vaksineerimist HPV-seoselise vähi vastu soovitatakse vastavalt standardravi juhistelet.
- Täielik oftalmoloogiline hindamine tuleb läbi viia:
 - 3...4 kuud pärast ravi alustamist GILENYAga, et võimalikult varakult kindlaks teha nägemise halvenemine ravimist põhjustatud maakula turse tõttu;
 - enne ravi alustamist ja ravi ajal GILENYAga diabeedi või uveiidi anamneesiga patsientidel.
- GILENYA on teratogeenne. See on vastunäidustatud rasestumisvõimelistele naistele (sealhulgas neiud), kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni.
 - Enne ravi alustamist peab kinnitama negatiivset rasedustesti ja seda tuleb sobivate ajavahemike järel korrata.
 - Arstid peavad viljakas eas naisi, sealhulgas neide, nende vanemaid (või seaduslikke eestkostjaid) ja hooldajaid nõustama enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt tõsisest ohust lootele. Nõustamist toetab rasedusega seotud patsiendi meespea.
 - GILENYA tarvitamise ajal ja kahe kuu vältel pärast tarvitamise lõpetamist peavad rasestumisvõimelised naised kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit.
 - Ravi ajal ei tohi naised rasestuda. Kui naine rasestub ravi ajal, tuleb ravi GILENYAga katkestada. Naiste puhul, kes katkestavad ravi GILENYAga raseduse tõttu või rasestuda soovimise eesmärgil, tuleb arvestada haiguse võimaliku ägenemisega. Kahjulike toimete ohu tõttu lootele tuleb pakkuda GILENYA raviga seotud meditsiinialast nõu ja teostada ultraheliuuringud.
 - Ravi GILENYAga tuleb katkestada 2 kuud enne rasestuda soovimist.
 - Arste julgustatakse rasedaid patsiente GILENYA rasedusregistrisse kandma, samas võivad rasedad naised end ka ise seal registreerida.

- Teatatud on maksasiirdamist vajava ägeda maksapuudulikkuse ja kliiniliselt olulise maksakahjustuse juhtudest. Seetõttu tuleb maksafunktsiooni hoolikalt jälgida.
 - Enne ravi alustamist peavad olema olema hiljutised (s.t. viimase 6 kuu jooksul tehtud) transaminaaside ja bilirubiini tasemed;
 - Kliiniliste sümptomite puudumisel tuleb jälgida maksa transaminaaside ja seerumi bilirubiini taset ravi ajal 1., 3., 6., 9. ja 12. kuul ning seejärel perioodiliselt kuni 2 kuud pärast ravi lõpetamist GILENYAga;
 - Kliiniliste sümptomite puudumisel, kui maksa transaminaaside tase on kõrgem kui 3, kuid madalam kui 5 korda üle normivahemiku ülemise piiri (NÜP) ilma seerumi bilirubiini sisalduse tõusuta, tuleb mõõtmisi teha tihemini, sealhulgas mõõta seerumi bilirubiini ja aluselise fosfataasi (*alkaline phosphatase*, ALP) sisaldust, et teha kindlaks, kas esineb täiendavaid tõuse ja maksafunktsiooni häirete alternatiivset etioloogiat. Kui maksa transaminaaside tase on kõrgem kui 5 korda üle NÜPi või vähemalt 3 korda üle NÜPi koos igasuguse kaasuva tõusuga seerumi bilirubiini sisalduses, tuleb katkestada ravi Gilenyaga. Tuleb jätkata maksafunktsiooni jälgimist. Kui seerumi tasemed normaliseeruvad (sealhulgas juhul, kui tuvastatakse alternatiivne maksafunktsiooni häire põhjus), võib taasalustada ravi Gilenyaga vastavalt patsiendi hoolikale kasu-riski hinnangule.
- Kinnitatud annustamine on 0,5 mg ööpäevas (või 0,25 mg üks kord ööpäevas lastel vanuses 10 aastat ja vanemad kehakaaluga ≤ 40 kg). Teised annustamisrežiimid pole kinnitatud.
- Turuletulekujärgselt on mõnel fingolimood-ravi lõpetanud patsiendil täheldatud rasket haiguse ägenemist (tagasilöökk). Arvestada tuleb erakordselt kõrge haigusaktiivsuse tekke võimalusega. See hõlmab naisi, kes katkestavad ravi GILENYAga rasestuda soovimise eesmärgil.
- Teatatud on krambihogudest, sealhulgas epileptilisest staatusest. Arstid peavad olema valvsad krampide suhtes ja eriti nendel patsientidel, kellel on kaasuvad seisundid või isiklikus või pere anamneesis epilepsia.
- Arstid peavad iga-aastaselt uuesti hindama GILENYAga ravi kasu ja riski suhet igal patsiendil, eriti lastel.
- Arstid peavad andma patsientidele/lapsevanematele/hooldajatele patsiendi/lapsevanemate/hooldaja juhendi ja rasedusega seotud patsiendi meelepea.

Laste ohutusprofiil sarnaneb üldiselt täiskasvanutega ja hoiatused ja ettevaatusabinõud täiskasvanutele kehtivad seega ka lastele.

Arstid peavad (eriti lastesse puutuvalt):

- hindama Tanneri staadiumit ja mõõtma pikkust ja kehakaalu vastavalt standardravi juhisteile;
- teostama kardiovaskulaarset jälgimist;
- kasutama ettevaatusabinõusid esimese annuse manustamisel / siis, kui patsiendid lähevad 0,25 mg annuselt üle 0,5 mg üks kord ööpäevas, võimaliku bradüarütmia tõttu;
- jälgima patsiente depressiooni ja ärevuse nähtude ja sümptomite suhtes;
- rõhutama ravijärgimust ja väärkasutamist patsientidel, eriti ravi katkestamise kohta, ja kardiovaskulaarse jälgimise kordamise tähtsust;
- rõhutama GILENYA immunosupressiivseid toimeid;
- kaaluma täieliku vaksineerimiskava teostamist enne ravi alustamist GILENYAga;
- juhendama krambihogude jälgimist.

Patsiendi/lapsevanema/hooldaja juhend

Patsiendi/lapsevanemate/hooldaja juhend peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- mis on GILENYA ja kuidas see toimib;
- mis on *sclerosis multiplex*;
- patsiendid peavad enne ravi alustamist pakendi infolehega põhjalikult tutvuma ja selle alles hoidma, et seda ravi ajal vajadusel uuesti lugeda;
- kõrvaltoimetest teatamise olulisus;
- enne GILENYA esimese annuse manustamist tehakse neile alg EKG ja vererõhu mõõtmine;
- südame löögisagedust on vaja jälgida 6 või enama tunni vältel pärast GILENYA esimese annuse manustamist, sealhulgas igatunnised pulsi ja vererõhu mõõtmised. Esimese 6 tunni jooksul võidakse patsienti jälgida pideva EKG-ga. EKG peab teostama 6 tunni jooksul ja mõningatel juhtudel võib olla vaja jälgimine üle öö;
- ravi katkestamisel tuleb kohe helistada arstile, kuna sõltuvalt ravi kestusest GILENYAga ja ravikatkestuse pikkusest võib olla vajalik korrata esimese annuse manustamisega seotud jälgimist;
- pärast GILENYA esimese annuse manustamist peab patsient kohe teatama sümptomitest, mis viitavad madalale südame löögisagedusele (näiteks peapööritus, pearinglus, iiveldus või südamepekslemine);
- GILENYA ei ole soovitatav südamehaigusega patsientidele või nendele patsientidele, kes võtavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt vähendavad südame löögisagedust ja nad peavad kõiki neid ravivaid arste teavitama, et neid ravitakse GILENYAga;
- ravi ajal GILENYAga ja kuni kahe kuu vältel pärast ravi lõpetamist tuleb kohe teavitada ravimit väljakirjutanud arsti infektsiooni nähtudest ja sümptomitest, kaasa arvatud järgmistest:
 - peavalu koos kuklajäikusega, valguskartus, palavik, gripilaadsed sümptomid, iiveldus, lööve, vöötohatis ja/või segasus või krambid (võivad olla seen- või viirusinfektsioonist tingitud meningiidi ja/või entsefaliidi sümptomid);
 - nõrkus, nägemishäired või uued/süvenevad SM sümptomid (võivad olla progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia [PML] sümptomid);
- vajadust teostada vähiuuring, sealhulgas PAP-test ja vaksineerimine HPV-seoselise vähi vastu, hindab väljakirjutaja arst;
- ravi ajal GILENYAga ja kuni kahe kuu vältel pärast ravi lõpetamist tuleb kohe teavitada ravimit välja kirjutanud arsti ükskõik missugusest nägemise halvenemise sümptomitest;
- GILENYA on teratogeenne. Rasestumisvõimelised naised, sealhulgas neid peavad:
 - saama arstilt enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt nõustamist GILENYA tõsiste ohtude kohta lootele ja vastunäidustuse kohta rasedatele ja rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta tõhusat kontratseptsiooni. Nõustamist toetab rasedusega seotud patsiendi meelespea;
 - tegema rasedustesti, mille tulemus peab enne ravi alustamist GILENYAga olema negatiivne;
 - kasutama mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal GILENYAga ja vähemalt kaks kuud pärast ravi lõppu;
 - teavitama kohe rasedusest (nii plaanitud kui ka plaanimatust) ravi ajal GILENYAga ja kuni kahe kuu vältel pärast ravi lõpetamist ravimit välja kirjutanud arsti;
- enne ravi alustamist tuleb teha maksafunktsiooni test; maksafunktsiooni tuleb jälgida 1., 3., 6., 9. ja 12. ravikuul GILENYAga ning seejärel regulaarsete ajavahemike järel kuni 2 kuud pärast ravi lõpetamist GILENYAga. Patsiendid peavad teatama oma arstile, kui nad märkavad oma naha või silmavalgete kollaseks värvumist, ebaharilikult tumedat uriini, valu paremal pool kõhupiirkonnas, väsimust, tavapärasest väiksemat söögiisu või seletamatut iiveldust ja oksendamist, sest need võivad olla maksakahjustuse tunnused;

- GILENYAga ravitud *sclerosis multiplex*'i patsientidel on täheldatud nahakasvajaid. Võtke kohe oma arstiga ühendust, kui märkate nahal sõlmekesi (nt läikivad päriljad sõlmekesed), laike või lahtisi haavu, mis ei parane nädalatega. Nahakasvaja sümptomid võivad hõlmata nahakoe ebanormaalset kasvu või muutusi (nt ebaharilikud sünnimärgid) ühes värvi-, kuju- või suurusemuutusega ajas;
- võivad tekkida krambihood. Andke oma arstile teada, kui teie või teie pere anamneesis on epilepsia;
- ravi katkestamine GILENYAga võib kaasa tuua haiguse uuesti puhkemise. Teie arst otsustab, kas ja kuidas peab teid pärast ravi katkestamist GILENYAga jälgima.

Spetsiaalselt lastele:

Arvestada tuleb järgnevaga:

- arstid peavad hindama Tanneri staadiumit ja mõõtma pikkust ja kaalu vastavalt standardravi juhisteile;
- ettevaatusabinõusid peab kasutama esimese GILENYA annuse manustamisel ja siis, kui patsiendid lähevad 0,25 mg annuselt üle 0,5 mg üks kord ööpäevas;
- on teada, et depressioon ja ärevus esinevad sagedamini *sclerosis multiplex*'i patsientide hulgas; sellest on teatatud ka lastel, kes said GILENYAt;
- tuleb anda juhiseid kardiovaskulaarseks kontrolliks;
- patsiendid peavad järgima ravi ja vältima väärkasutamist, eriti ravi katkestamist, ja käima korduvas kardiovaskulaarses kontrollis;
- infektsiooni nähte ja sümptomeid;
- tuleb anda juhiseid krampide tähelepanemiseks.

Rasedusega seotud patsiendi meelespea

Rasedusega seotud patsiendi meelespea peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- GILENYA on vastunäidustatud raseduse ajal ja rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta tõhusat kontratseptsiooni;
- arst nõustab enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt GILENYA teratogeensuse ohust ja vajalikest tegevustest selle ohu minimeerimiseks;
- patsiendid peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni GILENYA võtmise ajal;
- enne ravi alustamist peab rasedustesti tegema ja enne ravi alustamist peab arst negatiivset rasedustesti kinnitama. Seda tuleb sobivate ajavahemike järel korrata;
- arst peab teavitama patsiente vajadusest kasutada tõhusat kontratseptsiooni ravi ajal ja 2 kuud pärast ravi lõppu;
- arstid pakuvad nõustamist raseduse korral ja hindavad mistahes raseduse tulemust;
- ravi ajal ei tohi naised rasestuda. Kui naine rasestub või soovib rasedaks jääda, tuleb ravi GILENYAga katkestada;
- patsiendid peavad kohe arsti teavitama, kui pärast ravi katkestamist GILENYAga *sclerosis multiplex* ägeneb;
- naisi, kes saavad GILENYAt raseduse ajal, julgustatakse liituma rasedusregistriga, mis jälgib raseduse tulemusi.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GILENYA 0,25 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 0,25 mg fingolimoodi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 kõvakapslit
28 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Neelata iga kapsel tervelt

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/677/008	28 kapslit
EU/1/11/677/009	7 kapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

GILENYA 0,25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKPAKENDI BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GILENYA 0,25 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP, MIS SISALDAB ÜKSIKANNUSTEGA BLISTREID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GILENYA 0,25 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 0,25 mg fingolimoodi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 x 1 kõvakapsel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Neelata iga kapsel tervelt

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/677/007

7 x 1 kõvakapsel

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

GILENYA 0,25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKANNUSTE BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GILENYA 0,25 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GILENYA 0,5 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 0,5 mg fingolimoodi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 kõvakapslit
28 kõvakapslit
98 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Neelata iga kapsel tervelt

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/677/005	28 kapslit
EU/1/11/677/006	98 kapslit
EU/1/11/677/010	7 kapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

GILENYA 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKPAKENDI BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GILENYA 0,5 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKANNUSTE KARP – NÄDALA/KUUPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GILENYA 0,5 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 0,5 mg fingolimoodi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 kõvakapslit
28 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Neelata iga kapsel tervelt

Avamiseks vajutage tugevasti 1. sakile ja tõmmake 2. sakist.

Nädal
Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljäpäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

GILENYA 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KUUPAKENDIT SISALDAVA HULGIPAKENDI VÄLISKARP (SINISE KARBIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GILENYA 0,5 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 0,5 mg fingolimoodi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Hulgipakend: 84 (3 x 28) kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Neelata iga kapsel tervelt

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/677/004 84 kapslit (3 korda 28)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

GILENYA 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VAHEPEALNE KARP – KUUPAKEND (ILMA SINISE KARBITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GILENYA 0,5 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 0,5 mg fingolimoodi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 kõvakapslit. Osa hulgipakendist. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Neelata iga kapsel tervelt

Avamiseks vajutage tugevasti 1. sakile ja tõmmake 2. sakist.

Nädal

Esmaspäev

Teisipäev

Kolmapäev

Neljapäev

Reede

Laupäev

Pühapäev

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/677/004 84 kapslit (3 korda 28)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

GILENYA 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID NÄDALA/KUUPAKENDILE**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GILENYA 0,5 mg
fingolimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKANNUSTE KARP, MIS SISALDAB ÜKSIKANNUSTEGA BLISTREID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GILENYA 0,5 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 0,5 mg fingolimoodi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 x 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Neelata iga kapsel tervelt

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/677/001 7 x 1 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

GILENYA 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKANNUSTE BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GILENYA 0,5 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Gilanya 0,25 mg kõvakapslid

Gilanya 0,5 mg kõvakapslid

fingolimood (*fingolimodum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Gilanya ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Gilanya võtmist
3. Kuidas Gilanyat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Gilanyat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Gilanya ja milleks seda kasutatakse

Mis on Gilanya

Gilanya sisaldab toimeainet fingolimood.

Milleks Gilanyat kasutatakse

Gilanyat kasutatakse ägenemiste ja remissioonidega *sclerosis multiplex*'i (SM) raviks täiskasvanutel ja lastel ja noorukitel (vanuses 10 aastat ja vanemad), täpsemalt:

- patsientidel, kes ei ole reageerinud ravile SM-i ravimiga või
- patsientidel, kellel on kiiresti välja kujunenud raske SM.

Gilanya ei ravi SM-ist terveks, kuid aitab vähendada haiguse ägenemiseepisoodide arvu ning aeglustada SM-ist tingitud füüsilise puude arenemist.

Mis on *sclerosis multiplex*

SM on pikaajaline seisund, mis mõjutab kesknärvisüsteemi (KNS), aju ja seljaaju. SM-i põletik hävitab kesknärvisüsteemis närvide ümber paiknevat kaitsetupe (seda nimetatakse müeliiniks) ega lase närvidel õigesti toimida. Seda nimetatakse demüeliniseerimiseks.

Ägenemiste ja remissioonidega kulgeva SM-i iseloomustavad korduvad kesknärvisüsteemi atakid (haiguse ägenemine), mis viitavad KNS-i põletikule. Sümptomid on patsientidel erinevad, kuid hõlmavad tavaliselt kämisraskusi, tuimust, nägemisprobleeme või tasakaaluhäireid. Ägenemise sümptomid võivad täielikult kaduda ägenemise lõppemisel, kuid mõned probleemid võivad jääda.

Kuidas Gilanya toimib

Gilanya aitab kaitsta KNS-i immuunsüsteemi rünnakute eest. Ravim vähendab teatud valgevererakkude (lümfotsüüdid) võimet liikuda organismis vabalt ega lase neil ajju ega seljaajju jõuda. See vähendab SM-i põhjustatud närvikahjustust. Gilanya langetab ühtlasi mõnda tüüpi immuunvastust teie kehas.

2. Mida on vaja teada enne Gilenya võtmist

Gilenyat ei tohi võtta

- kui teie **immuunvastus on alanenud** (tingituna mõnest immuunpuudulikkuse sündroomist, haigusest või immuunsüsteemi pärssivatest ravimitest);
- kui teil on **raske aktiivne infektsioon või aktiivne krooniline infektsioon**, näiteks hepatiit või tuberkuloos;
- kui teil on **aktiivne vähktõbi**;
- kui teil on **raske maksakahjustus**;
- **kui teil on viimase 6 kuu jooksul olnud südameinfarkt, stenokardia, ajurabandus või ajurabandusele viitavad märgid või teatud tüüpi südamepuudulikkus**;
- kui teil on kindlat tüüpi **ebaregulaarne või normist kõrvalekaldunud südamerütm** (arütmia), sealhulgas patsiendid, kellel enne ravi alustamist Gilenyaga esineb elektrokardiogrammis (EKG) QT-intervalli pikenemine;
- **kui te võtate või olete hiljuti võtnud ebaregulaarse südamerütmi tõttu ravimeid**, nagu kinidiin, disopüramiid, amiodaroon või sotalool;
- kui olete **rased või rasestumisvõimeline naine, kes ei kasuta tõhusat kontratseptsiooni**;
- **kui olete** fingolimoodi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Kui see kehtib teie kohta või te pole kindel, **pidage enne Gilenya võtmist nõu oma arstiga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Gilenya võtmist pidage nõu oma arstiga:

- **kui teil esineb magamise ajal tõsiseid hingamisraskusi (raske uneapnoe)**;
- **kui teile on öeldud, et teil on elektrokardiogrammis normist kõrvalekaldeid**;
- kui teil on **aeglase südamerütmi sümptomid (nt pearinglus, iiveldus või südamepekslemine)**;
- **kui te võtate või olete hiljuti võtnud ravimeid, mis aeglustavad teie südame löögisagedust** (nt beetablokaatorid, verapamiil, diltiaseem või ivabradiin, digoksiin, antikoliinesteraasid või pilokarpiin);
- **kui teil on anamneesis ootamatu teadvusekaotus või minestamine (sünkoop)**;
- **kui plaanite end vaksineerida**;
- **kui teil ei ole kunagi olnud tuulerõugeid**;
- **kui teil on esinenud nägemishäireid** või muid tsentraalse nägemispiirkonna (maakula) turse nähte silmapõhjas (seisund, mida nimetatakse maakula turseks, vt allpool), silma põletikku või infektsiooni (uveiit) või **kui teil on suhkurtõbi** (see võib põhjustada silma kahjustusi);
- **kui teil on maksaprobleemid**;
- kui teil on **kõrge vererõhk, mida ei ole võimalik ravimitega kontrolli all hoida**;
- kui teil on **rasked probleemid kopsudega** või suitsetaja köha;

Kui ükskõik mis neist kehtib teie kohta või te pole kindel, **pidage enne Gilenya võtmist nõu oma arstiga**.

Südame aeglane löögisagedus (bradükardia) ja ebaregulaarne südame tegevus

Ravi alguses või pärast esimese 0,5 mg annuse võtmist üleminekul 0,25 mg ööpäevaselt annuselt, põhjustab Gilenya südame löögisageduse aeglustumist. Selle tulemusena võite tunda pearinglust, väsimust, tunnetada oma südamelööke või võib teie vererõhk langeda. **Kui need toimed on rasked, rääkige sellest oma arstile, sest te võite vajada kohest ravi**. Gilenya võib samuti põhjustada ebaregulaarset südametööd, eriti pärast esimest annust. Ebaregulaarne südametöö muutub tavaliselt normaalseks vähem kui ööpäeva jooksul. Aeglane südame löögisagedus muutub tagasi normaalseks ühe kuu jooksul. Selle perioodi jooksul ei ole kliiniliselt olulist mõju südame löögisagedusele tavaliselt oodata.

Teie arst palub teil jääda arstikabinetti või kliinikusse pulsi ja vererõhu mõõtmiseks vähemalt 6 tunniks pärast Gilenya esimese annuse võtmist või pärast esimese 0,5 mg annuse võtmist üleminekul 0,25 mg ööpäevaselt annuselt selleks, et kõrvaltoimete tekkimisel, mis ilmnevad ravi alguses, oleks võimalik rakendada sobilikke meetmeid. Teile tuleb teha elektrokardiogramm enne esimest Gilenya annust ja pärast 6-tunnist jälgimisperioodi. Teie arst võib teie elektrokardiogrammi selle aja jooksul pidevalt jälgida. Kui pärast 6-tunnist jälgimisperioodi on teil väga aeglane või vähenenud südame löögisagedus või kui teie elektrokardiogramm näitab normist kõrvalekaldeid, võib vajalik olla teie pikem jälgimine (vähemalt 2 lisatundi ja võimalik, et üle öö) kuni need on lahenenud. Sama võib kehtida siis, kui jätkate ravi Gilenyaga pärast ravi katkestamist, olenevalt vaheaaja pikkusest ja sellest kui kaua te olite Gilenyat enne vaheaega võtnud.

Kui teil esineb või võib esineda ebaregulaarne või ebanormaalne südame töö, kui teie elektrokardiogrammis on normist kõrvalekaldumisi või kui teil on südamehaigus või südamepuudulikkus, ei pruugi Gilenya olla teile sobiv.

Kui teil on anamneesis ootamatu teadvusekaotus või vähenenud südame löögisagedus, ei pruugi Gilenya teile sobida. Teid vaatab läbi kardioloog (südamearst), kes juhendab ravi alustamist Gilenyaga, sealhulgas jälgimist ööpäeva vältel.

Kui te võtate ravimeid, mis võivad teie südame löögisagedust vähendada, ei pruugi Gilenya teile sobida. Teid vaatab läbi kardioloog (südamearst) hindamaks, kas te saaksite kasutada ravimeid, mis ei vähenda teie südame löögisagedust, et võiksite saada ravi Gilenyaga. Kui selline vahetus ei ole võimalik, juhendab kardioloog kuidas alustada ravi Gilenyaga, sealhulgas jälgib teid ööpäeva vältel.

Kui teile ei ole kunagi olnud tuulerõugeid

Kui teil ei ole kunagi olnud tuulerõugeid, kontrollib arst teie immuunsust seda põhjustava viiruse (*varicella zoster*'i viirus) vastu. Kui te ei ole viiruse eest kaitstud, võib olla vajalik teie vaktsineerimine enne ravi alustamist Gilenyaga. Sellisel juhul lükkab teie arst ravi algust Gilenyaga edasi kuni möödub üks kuu täieliku vaktsineerimise lõpetamisest.

Infektsioonid

Gilenya vähendab valgete vereliblede arvu (eriti lümfotsüütide arvu). Vere valgelibled võitlevad nakkustega. Sel ajal kui te võtate Gilenyat (ja kuni kaks kuud pärast selle võtmise lõpetamist), võivad teil kergemini tekkida nakkused. Iga nakkus, mis teil juba on, võib süveneda. Nakkused võivad olla tõsised ja eluohtlikud. Kui te arvate, et teil on mingi nakkus, teil on palavik, tunnete, nagu oleks teil gripp, teil on vöötohatis või teil esineb peavalu koos kaela jäikusega, valgustundlikkuse, iivelduse, lööbe ja/või segasusseisundiga või krambihoogudega (need võivad olla seen- või herpesviiruse nakkusest põhjustatud meningiidi ja/või entsefaliidi sümptomid), võtke kohe oma arstiga ühendust, sest see võib olla raske ja eluohtlik.

Kui teile tundub, et teie SM süveneb (nt nõrkus või nägemishäired) või kui te märkate mis tahes uusi sümptomeid, rääkige sellest kohe oma arstile, sest need sümptomid võivad viidata haruldasele ajuhaigusele, mida põhjustab infektsioon ning haigust kutsutakse progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML). PML on raske haigus ning võib põhjustada raske puude või surma. Teie arst hindab, kas teostada MRT-uuring seisundi hindamiseks ning otsustab, kas teil on vaja ravi Gilenyaga lõpetada.

Gilenyat saanud patsientidel on teatatud inimese papilloomiviiruse infektsioonist (HPV), sealhulgas papilloomist, düsplaasiast, tüügastest ja HPV-seoselisest vähist. Teie arst kaalub vajadust vaktsineerida HPV vastu enne ravi alustamist. Kui te olete naisterahvas, võib teie arst soovitada kontrollida HPV suhtes.

Maakula turse

Kui teil on enne Gilenya võtma hakkamist esinenud nägemishäireid või muid tsentraalse nägemispiirkonna (maakula) turse nähte silmapõhjas, silma põletikku või infektsioon (uveiit) või kui teil on suhkurtõbi, võib teie arst teha silmade uuringu.

Teie arst võib soovitada silmade uuringut 3 või 4 kuud pärast ravi algust Gilenyaga.

Maakula on väike võrkkesta piirkond silmapõhjas, mis võimaldab teravalt näha kuju, värve ja detaile. Gilenya võib põhjustada maakula turset. Turse tekib tavaliselt esimese 4 ravikuu jooksul.

Maakula turse tekkimise tõenäosus on teil suurem, kui teil on **suhkurtõbi** või kui teil on esinenud silmapõletik, mida nimetatakse uveiidiks. Sellistel juhtudel soovib teie arst, et käiksite maakula turse avastamiseks regulaarselt silmi kontrollimas.

Kui teil on esinenud maakula turset, rääkige sellest oma arstiga enne, kui jätkate ravi Gilenyaga.

Maakula turse võib põhjustada samasuguseid nägemissümptomeid kui SM-i atakk (optiline neuriit). Esialgu ei pruugi esineda mingeid sümptomeid. Rääkige kindlasti oma arstile kõigist nägemise muutustest. Teie arst võib soovida, et läbiksite silmade uuringu:

- kui teie nägemisvälja keskkohat muutub häguseks ja seal esinevad varjud;
- kui teil tekib nägemisvälja keskkoha pime koht;
- kui teil on probleeme värvide või peente detailide nägemisel.

Maksafunktsiooni testid

Kui teil on tõsiseid maksaprobleeme, ei tohi te Gilenyat võtta. Gilenya võib mõjutada maksafunktsiooni. Tõenäoliselt ei märka te mingeid sümptomeid, aga kui märkate oma naha või silmavalgete kollaseks muutumist, uriini ebanormaalselt tumedat värvust (pruuni värvi), valu kõhupiirkonna paremas küljes, väsimust, tavapärasest väiksemat söögiisu või seletamatut iiveldust ja oksendamist, **rääkige sellest kohe oma arstile**.

Kui teil tekib pärast ravi alustamist Gilenyaga ükskõik milline neist sümptomitest, **rääkige sellest kohe oma arstile**.

Enne ravi, selle ajal ja pärast ravi palub teie arst teil maksafunktsiooni jälgimiseks anda vereproove. Kui analüüsid viitavad maksaprobleemile, võib juhtuda, et peate ravi Gilenyaga katkestama.

Kõrge vererõhk

Kuna Gilenya põhjustab vererõhu vähest tõusu, võib teie arst soovida teie vererõhku korrapäraselt kontrollida.

Kopsuhaigused

Gilenyal on vähene mõju kopsufunktsioonile. Raskete kopsuhaigustega või suitsetaja kõhaga patsientidel võib kõrvaltoimete tekkimise võimalus olla suurem.

Vererakkude arv

Gilenya soovitatav toime on valgete vereliblede arvu vähendamine teie veres. See normaliseerub tavaliselt 2 kuu jooksul ravi lõpetamisest. Kui teile tehakse mingeid vereanalüüse, öelge arstile, et te võtate Gilenyat. Vastasel korral võib juhtuda, et arst tõlgendab vereanalüüsi tulemusi valesti ja lisaks peab ta teatud tüüpi vereanalüüside puhul võtma rohkem verd kui tavaliselt.

Enne ravi alustamist Gilenyaga teeb teie arst kindlaks, kas teie veres on piisavalt vere valgeliblesid. Arst võib soovida seda korduvalt korrapäraselt kontrollida. Juhul, kui teie veres ei ole piisavalt valgeliblesid, võib olla vajalik ravi katkestamine Gilenyaga.

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)

Gilenyat saanud patsientidel on teatatud pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (PRES) nimelise seisundi harvadest juhtudest. Sümptomiteks võivad olla järsk tugeva peavalu teke, segasusseisund, krambihood ja nägemishäired. Kui teil tekivad ravi ajal Gilenyaga mõni neist sümptomitest, rääkige kohe oma arstile, kuna see võib olla tõsine.

Vähk

Gilenyaga ravitud SM-i patsientidel on teatatud nahavähkidest. Rääkige sellest kohe oma arstile, kui märkate oma nahal sõlmekesi (nt läikivad pärlemdavad sõlmed), laiike või haavandeid, mis ei parane nädalate jooksul. Nahavähi sümptomid võivad sisaldada nahakoe ebanormaalset kasvu või muutusi (nt ebaharilikud sünnimärgid) ühes ajapikku tekkinud muudatustega värvis, kujus või suuruses. Enne ravi alustamist Gilenyaga tuleb kontrollida naha seisundit, et kindlaks teha, kas teil juba esineb nahasõlmekesi. Samuti kontrollib arst regulaarselt teie nahka kogu ravi vältel Gilenyaga. Kui teil tekivad nahaprobleemid, võib teie arst suunata teid dermatoloogi juurde, kes võib pärast konsultatsiooni pidada vajalikuks teie seisundit edaspidi regulaarselt kontrollida.

Gilenyaga ravitud SM-i patsientidel on teatatud teatud tüüpi lümfisüsteemi vähist (lümfoom).

Ekspositsioon päikesele ja kaitse päikese vastu

Fingolimood nõrgendab teie immuunsüsteemi. See suurendab kasvajate, eriti nahakasvajate arengu riski. Te peate ennast kaitsma päikese ja UV-kiirte eest:

- kandes sobivat kaitsvat rõivastust.
- kasutades regulaarselt kõrge UV-kaitsega päikesekaitset.

SM-i ägenemisega seotud ebaharilikud ajukahjustused

Gilenyat saanud patsientidel on teatatud ebaharilikult suure ajukahjustuse harvadest juhtudest. Tõsise ägenemise korral kaalub teie arst MRT tegemist, et olukorda hinnata, ja otsustab, kas peate Gilenya võtmise lõpetama.

Üleminek teistelt ravimitelt Gilenyale

Teie arst võib teid kohe üle viia ravilt beetainterferooni, glatirameeratsetaadi või dimetüülfumaraadiga ravile Gilenyaga, kui teil ei esine eelmisest ravist tingitud normist kõrvalekaldeid vereanalüüsides. Nende normist kõrvalekallete kindlakstegemiseks võib arst võtta teilt vereproovi. Pärast ravi lõpetamist natalizumabiga võib olla vajalik oodata 2...3 kuud, enne kui saab alustada ravi Gilenyaga. Üle viimisel ravilt teriflunomiidiga võib teie arst teil soovitada teatud aja oodata või läbi teha kiirendatud eliminatsiooniprotseduur. Kui teid on ravitud alemtuzumabiga, on vajalik põhjalik hindamine ja arutelu arstiga enne otsustamist, kas Gilenya sobib teile.

Rasestuda võivad naised

Kasutades Gilenyat raseduse ajal, võib see kahjustada sündimata last. Enne ravi alustamist Gilenyaga teavitab teie arst ohtudest ja palub teha rasedustesti, et välistada raseduse võimalus. Teie arst annab teile kaardi, mis põhjendab, miks te ei tohi Gilenya võtmise ajal rasedaks jääda. See teavitab ka sellest, mida peaksite tegema, et vältida rasestumist Gilenya võtmise ajal. Peate kasutama tõhusat kontratseptsiooni ravi ajal ja 2 kuud pärast ravi lõpetamist (vt lõik „Rasedus ja imetamine“).

SM-i ägenemine pärast ravi lõpetamist Gilenyaga

Ärge lõpetage Gilenya võtmist ega muutke annust ilma eelnevalt arstiga konsulteerimata.

Teatage oma arstile kohe, kui arvate, et SM on pärast ravi lõpetamist Gilenyaga ägenenud. See võib olla tõsine (vt lõik 3 „Kui te lõpetate Gilenya võtmise“ ja ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Eakad patsiendid

Kogemus Gilenyaga eakatel patsientidel (üle 65-aastased) on piiratud. Rääkige oma arstile, kui teil on mingeid muresid.

Lapsed ja noorukid

Gilena ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 10-aastastel lastel, sest seda ei ole uuritud selles vanuserühmas SM-iga patsientidel.

Eespool loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad ka lastele ja noorukitele. Järgnev teave on eriti oluline lastele ja noorukitele ja nende hooldajatele:

- enne ravi alustamist Gilenyaga kontrollib arst teie vaksineerimisstaatust. Kui te pole teatud vaktsiine saanud, võib osutada vajalikuks nende tegemine enne ravi alustamist Gilenyaga;
- kui te võtate esimest korda Gileniat või kui lähete 0,25 mg annuselt üle 0,5 mg ööpäevasele annusele, mõõdab arst teie südame löögisagedust ja südametegevust (vt eespool „Aeglane südame löögisagedus (bradükardia) ja ebaregulaarne südametegevus“);
- kui kogete krampe või tõmblusi enne või pärast Gilenya võtmist, andke oma arstile teada;
- kui teil on depressioon või ärevus või kui teil tekib depressioon või ärevus Gilenya võtmise ajal, andke oma arstile teada. Teid võib olla vaja lähemalt jälgida.

Muud ravimid ja Gilenya

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Öelge oma arstile, kui te kasutate mõnda allpool nimetatud ravimitest:

- **Ravimid, mis suruvad alla või moduleerivad immuunsüsteemi**, sealhulgas **muud SM-i raviks kasutatavad ravimid**, nagu beetainterferoon, glatirameeratsetaat, natalizumab, mitoksantron, teriflunomiid, dimetüülfumaraat või alemtuzumab. Te ei tohi Gileniat kasutada koos selliste ravimitega, mis võivad tugevdada toimet immuunsüsteemile (vt ka „Ärge võtke Gileniat“).
- **Kortikosteroidid**, võimaliku lisanduva toime tõttu immuunsüsteemile.
- **Vaktsiinid**. Kui teid on vaja vaksineerida, konsulteerige esmalt oma arstiga. Ravi ajal Gilenyaga ja 2 kuu jooksul pärast selle lõppu ei tohi teile manustada teatud vaktsiine (nõrgestatud elusvaktsiine), sest need võivad vallandada nakkuse, mida nad oleksid pidanud ära hoidma. Muud vaktsiinid ei pruugi samuti nii hästi toimida kui vaja.
- **Ravimid, mis aeglustavad südame tööd** (näiteks beetablokaatorid nagu atenolool). Gilenya kasutamine koos selliste ravimitega võib tugevdada mõju südame tööle esimestel ööpäevadel pärast ravi alustamist Gilenyaga.
- **Ravimid ebaregulaarse südametöö raviks**, nagu kinidiin, disopüramiid, amiodaroon või sotalool. Kui te võtate sellist ravimit, ei tohi te võtta Gileniat, sest see võib muuta südametööd veelgi ebaregulaarsemaks (vt ka „Ärge võtke Gileniat“).
- **Teised ravimid:**
 - proteaasi inhibiitorid, antiinfektiivsed ained nagu ketokonasool, asoolidest seenevastased ravimid, klaritromütsiin või telitromütsiin.
 - karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal, fenütoiin, efavirens või liht-naistepuna (Gilena potentsiaalne efektiivsuse vähenemine).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasedus

Ärge kasutage Gileniat raseduse ajal, kui proovite rasestuda või kui olete rasestumisvõimeline naine ja te ei kasuta tõhusat kontratseptsiooni. Kui Gileniat kasutatakse raseduse ajal, esineb oht kahjustada sündimata last. Imikutel, kes puutusid kokku Gilenyaga raseduse ajal, oli kaasasündinud väärarengute osakaal ligikaudu 2 korda suurem kui üldpopulatsioonis (kellel oli kaasasündinud väärarengute osakaal ligikaudu 2...3%). Kõige sagedamini raporteeritud väärarengud hõlmasid südame, neeru ning lihaste ja luustiku väärarenguid.

Seetõttu, juhul, kui olete rasestumisvõimeline naine:

- teavitab teie arst enne ravi alustamist Gilenyaga teid ohust sündimata lapsele ja palub teil teha rasedustest, et välistada raseduse võimalus

ja

- te peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal Gilenyaga ja 2 kuud pärast ravimi võtmise lõpetamist, et vältida rasestumist. Rääkige oma arstiga usaldusväärsetest rasestumisvastastest meetoditest.

Teie arst annab teile kaardi, mis seletab, miks te ei tohi Gilenya võtmise ajal rasestuda.

Rääkige kohe oma arstile, kui rasestute Gilenya võtmise ajal. Teie arst otsustab teie ravi katkestada (vt lõik 3 „Kui te lõpetate Gilenya võtmise“ ja ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Teie last jälgitakse sünnieelselt.

Imetamine

Gilenya võtmise ajal ei tohi te last imetada. Gilenya võib erituda rinnapiima ja esineb tõsiste kõrvaltoimete risk teie lapsele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teie arst ütleb teile, kas teie haigus lubab teil sõidukit, sealhulgas jalgratast, juhtida ja ohutult masinaid kasutada. Ei ole tõenäoline, et Gilenya mõjutab teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Siiski peate ravi alustamisel jääma arstikabinetti või kliinikusse 6-ks tunniks pärast Gilenya esimese annuse võtmist. Selle aja vältel ja ka võimalik, et hiljem võib teie võime autot juhtida ja masinatega töötada olla häiritud.

3. Kuidas Gilenyat võtta

Ravi Gilenyaga viib läbi arst, kellel on kogemus SM-i ravis.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitatav annus on:

Täiskasvanud:

Annus on üks 0,5 mg kapsel ööpäevas.

Lapsed ja noorukid (vanuses 10 aastat ja vanemad):

Annus sõltub kehakaalust:

- *Lapsed ja noorukid kehakaaluga 40 kg või vähem:* üks 0,25 mg kapsel ööpäevas.
- *Lapsed ja noorukid kehakaaluga üle 40 kg:* üks 0,5 mg kapsel ööpäevas.

Lapsi ja noorukeid, kes alustavad 0,25 mg kapsliga ööpäevas ja hiljem saavutavad püsiva kehakaalu üle 40 kg, juhendab nende arst minema üle 0,5 mg annusele ööpäevas. Sellisel juhul on soovitatav korrata samasugust jälgimisperiodi nagu esimese annuse võtmise korral.

Ärge ületage soovitatavat annust.

Gilenya on suukaudseks manustamiseks.

Võtke Gilenya kapsel sisse üks kord ööpäevas klaasi veega. Gilenya kapsleid peab alati tervelt alla neelama, ilma neid avamata. Gilenyat võib võtta koos toiduga või ilma.

Gilenya võtmine iga ööpäev samal ajal aitab teil meeles pidada, millal ravimit võtta.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kaua Gilenyat võtta, rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate Gilenyat rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete võtnud liiga palju Gilenyat, helistage kohe oma arstile.

Kui te unustate Gilenyat võtta

Kui te olete võtnud Gilenyat vähem kui 1 kuu ja unustate terve ööpäeva jooksul võtta 1 annuse, helistage enne järgmise annuse võtmist oma arstile. Teie arst võib soovida teid järgmise annuse võtmise ajal jälgida.

Kui te olete võtnud Gilenyat vähemalt 1 kuu ja olete unustanud ravimit võtta rohkem kui 2 nädalat, helistage enne järgmise annuse võtmist oma arstile. Teie arst võib soovida teid järgmise annuse võtmise ajal jälgida. Kui te olete unustanud võtta oma ravimit kuni 2 nädalat, võite siiski võtta järgmise annuse nii nagu tavaliselt.

Ärge kunagi võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Gilenya võtmise

Ärge lõpetage Gilenya võtmist ega muutke oma annust enne oma arstiga rääkimata.

Gilenya jääb teie organismi kuni 2 kuuks pärast seda, kui lõpetate selle võtmise. Selle aja jooksul võib samuti jääda väikeseks teie valgete vereliblede arv (lümfotsüütide arv) ja esineda võivad selles infolehes kirjeldatud kõrvaltoimed. Pärast ravi lõpetamist Gilenyaga võib olla vajalik oodata 6...8 nädalat, enne kui saab alustada ravi mõne teise SM-i ravimiga.

Kui te peate uuesti alustama Gilenya võtmist enam kui 2 nädalat pärast seda, kui olete selle võtmise katkestanud, võib uuesti esineda mõju südame löögisagedusele, mida tavaliselt täheldatakse ravi esmakordsel alustamisel ja teid peab ravi uuesti alustamisel arsti juures või kliinikus jälgima. Ärge alustage ravi Gilenyaga uuesti ilma arstiga rääkimata pärast seda kui olete ravi katkestanud kauemaks kui kaks nädalat.

Teie arst otsustab, kas ja kuidas peab teid pärast ravi katkestamist Gilenyaga jälgima. Teavitage oma arsti kohe, kui arvate, et SM on pärast ravi lõpetamist Gilenyaga ägenenud. See võib olla tõsine.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised või muutuda tõsiseks

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- köha koos rögaga, rindkere ebamugavustunne, palavikuga (kopsuhäirete tunnused);
- herpesviiruse nakkus (ohatis või vöötohatis) selliste sümptomitega nagu villid, kõrvetustunne, sügelus ja valu nahal, tüüpiliselt ülakehal või näol. Muudeks sümptomiteks võivad olla palavik ja nõrkus nakkuse varases staadiumis, millele järgneb tuimus, sügelus või punased laigud koos tugeva valuga;
- aeglane südame löögisagedus (bradükardia), ebaregulaarne südamerütm;
- nahavähitüüp, mida kutsutakse basaarakuliseks kartsinoomiks, sageli esineb pärilendava nahasõlmekesena, kuid võib näha välja ka teistsugune;
- depressioon ja ärevus esinevad sagedamini *sclerosis multiplex*'i patsientide hulgas ja sellest on teatatud ka lastel, kes said Gilenyat;
- kehakaalu langus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- pneumoonia selliste sümptomitega nagu palavik, köha, hingamisraskused;
- maakula turse (turse silmapõhjas tsentraalses võrkkesta nägemispiirkonnas) selliste sümptomitega nagu varjud või pime koht nägemisvälja keskel, ähmane nägemine, värvide või detailide nägemise probleemid;
- vereliistakute arvu vähenemine, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekke riski;
- pahaloomuline melanoom (nahavähi tüüp, mis tavaliselt areneb ebaharilikult sünnimärgist). Melanoomi võimalikeks tundemärkideks on sünnimärgid, mis võivad muuta aja jooksul suurust, kuju, kõrgust või värvust, samuti uued sünnimärgid. Need sünnimärgid võivad sügeleda, veritseda või haavanduda;
- krambihood, tõmbused (sagedasem lastel ja noorukitel kui täiskasvanutel).

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- seisund, mida nimetatakse pöörduvaks posterioorse entsefalopaatia sündroomiks (PRES). Sümptomid võivad olla järsk tugeva peavalu teke, segasus, krambihood ja/või nägemishäired;
- lümfoom (vähitüüp, mis mõjutab lümfisüsteemi);
- lamerakk-kartsinoom: nahavähi tüüp, mis võib esineda tiheda punase sõlme, koorikuga haavandi või uue haavandina olemasoleval armil.

Väga harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- kõrvalekalded elektrokardiogrammis (T-saki inversioon);
- inimese herpesviirus 8-ga seotud kasvaja (Kaposi sarkoom).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- allergilised reaktsioonid, sealhulgas sümptomitena lööve või sügelev nõgestõbi, huulte, keele- või näoturset, mis tekib suurema tõenäosusega Gilenya esimesel ravipäeval;
- maksakahjustuse (sealhulgas maksapuudulikkuse) nähud, nagu naha või silmavalgete kollaseks muutumine (kollatõbi), iiveldus ja oksendamine, valu kõhupiirkonna paremas küljes, tume uriin (pruuni värvi), tavapärasest väiksem söögiisu, väsimus ja muutused maksafunktsiooni testides. Väga harvadel juhtudel võib maksapuudulikkus olla põhjuseks maksasiirdamisele.
- progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) nimelise haruldase ajuinfektsiooni risk. PML-i sümptomid võivad sarnaneda SM-i ägenemisele. Võivad tekkida ka sümptomid, millest te ise aru ei saa, nagu meeleolu kõikumised või käitumise muutus, mäluhäired, raskused kõnelemise ja suhtlemisega, teie arst peab teid täiendavalt uurima, et välistada PML. Seetõttu, kui arvate, et teie SM ägeneb või kui te ise või teie lähedased märkavad uusi või ebataavalisi sümptomeid, on väga oluline sellest esimesel võimalusel oma arstile rääkida;
- krüptokokk-infektsioonid (seennakkuse tüüp), sealhulgas krüptokokk-meningiit koos sümptomitega, nagu peavalu, millega kaasneb kaela jäikus, valgustundlikkus, iiveldus ja/või segasusseisund;
- merkelirakk-kartsinoom (nahavähi tüüp). Merkelirakk-kartsinoomi võimalikuks tundemärgiks on nahavärvi või sinakaspunane valutüüpi sõlm, mis asub sageli näol, peas või kaelal. Merkelirakk-kartsinoom võib esineda ka tiheda valutüüpi sõlme või moodustisena. Pikaajaline päikese käes viibimine ja nõrk immuunsüsteem võivad mõjutada merkelirakk-kartsinoomi arengut;
- pärast ravi lõpetamist Gilenyaga võivad SM sümptomid tagasi tulla ja ägeneda, võrreldes ravieelse ja –aegse ajaga;
- kehvveresuse ehk aneemia autoimmuunne vorm, mille korral punased vererakud hävinevad (autoimmuunne hemolüütiline aneemia).

Kui teil esineb ükskõik milline neist sümptomitest, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- gripiviiruse nakkus selliste sümptomitega nagu väsimus, külmavärinad, kurguvalu, liiges- või lihasevalu, palavik,
- survetunne või valu põskede ja otsmiku piirkonnas (sinusiit),
- peavalu,
- kõhulahtisus,
- seljavalu,
- vereanalüüsi tulemustes maksaensüümide suurem sisaldus,
- köha.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- püüraig, naha seenhaigus (*tinea versicolor*),
- peeringlus,
- tugev peavalu, millega sageli kaasneb iiveldus, oksendamine ja valgustundlikkus (migreen),
- vere valgeliblede (lümfotsüüdid, leukotsüüdid) väike arv,
- nõrkus,
- sügelev, punetav, põletav lööve (ekseem),
- sügelus,
- rasvade (triglütseriidid) sisalduse suurenemine veres,
- juuste kaotus,
- hingeldus,
- depressioon,
- nägemise hägustumine (vt ka maakula turset puudutav punkt „Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised või muutuda tõsiseks“),
- hüpertensioon (Gilenya võib põhjustada kergemat vererõhu tõusu),
- lihasevalu,
- liigesevalu.

Aeg-ajalt (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 100-st)

- teatud vere valgeliblede (neutrofiilid) väike arv,
- meeleolu langus,
- iiveldus.

Harv (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 1000-st)

- lümfisüsteemi vähk (lümfoom).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- perifeerne turse.

Kui mõni neist on raske, **rääkige sellest oma arstile.**

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Gilenyat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistri fooliumil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Mitte kasutada seda ravimit, kui märkate, et pakend on kahjustatud või näib olevat avatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Gilenya sisaldab

- Toimeaine on fingolimood.

Gilenya 0,25 mg kõvakapslid

- Üks kapsel sisaldab 0,25 mg fingolimoodi (vesinikkloriidina).

- Teised koostisosad on:

Kapsli sisu: mannitool, hüdroksüpropüülselluloos, hüdroksüpropüülbetaadeks, magneesiumstearaat.

Kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172).

Trükitint: šellak (E904), must raudoksiid (E172), propüleenglükool (E1520), kontsentreeritud ammoniaagilahus (E527).

Gilenya 0,5 mg kõvakapslid

- Üks kapsel sisaldab 0,5 mg fingolimoodi (vesinikkloriidina).

- Teised koostisosad on:

Kapsli sisu: mannitool, magneesiumstearaat.

Kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172).

Trükitint: šellak (E904), veevaba etanool, isopropüülalkohol, butüülalkohol, propüleenglükool (E1520), puhastatud vesi, kontsentreeritud ammoniaagilahus (E527), kaaliumhüdroksiid, must raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), dimetikoon.

Kuidas Gilenya välja näeb ja pakendi sisu

Gilenya 0,25 mg kõvakapslitel on valkjas läbipaistmatu kapslikeha ja kapslikaas. Kapslikaanele on musta tindiga trükitud „FTY 0.25mg“ ja kapslikehal on must radiaalsuunas riba.

Gilenya 0,5 mg kõvakapslitel on valge läbipaistmatu kapslikeha ja helekollane läbipaistmatu kapslikaas. Kapslikaanel on musta tindiga trükitud „FTY0.5mg“ ja kapslikehal on kollase tindiga trükitud kaks riba.

Gilenya 0,25 mg kapslid on pakendites, mis sisaldavad 7 või 28 kapslit. Kõik pakendi suurused ei pruugi teie riigis müügil olla.

Gilenya 0,5 mg kapslid on pakendites, mis sisaldavad 7, 28 või 98 kapslit, ja hulgipakendites, mis sisaldavad 84 kapslit (3 karpi, milles igaühes on 28 kapslit). Kõik pakendi suurused ei pruugi teie riigis müügil olla.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1526
Sloveenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Sloveenia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Polska

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

France

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>