

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gilenya 0,25 mg tvrdé tobolky

Gilenya 0,5 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Gilenya 0,25 mg tvrdé tobolky

Jedna 0,25mg tvrdá tobolka obsahuje fingolimodum 0,25 mg (ve formě fingolimodi hydrochloridum).

Gilenya 0,5 mg tvrdé tobolky

Jedna 0,5mg tvrdá tobolka obsahuje fingolimodum 0,5 mg (ve formě fingolimodi hydrochloridum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Gilenya 0,25 mg tvrdé tobolky

Tobolka velikosti 16 mm s neprůhledným víčkem a tělem slonovinové barvy, potisk černým inkoustem, „FTY0.25 mg“ na víčku a černou radiální páskou na těle.

Gilenya 0,5 mg tvrdé tobolky

Tobolka velikosti 16 mm s jasně žlutým neprůhledným víčkem a bílým neprůhledným tělem, potisk černým inkoustem, „FTY0.5 mg“ na víčku a dvě radiální pásy natištěné na těle žlutým inkoustem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Gilenya je indikován v monoterapii jako léčba modifikující průběh onemocnění u vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy u následujících skupin dospělých a pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších:

- U pacientů, kteří mají vysoce aktivní formu onemocnění i přes úplnou a odpovídající terapii nejméně jednou chorobu modifikujícím lékem (výjimky a informace o washout periodě viz body 4.4 a 5.1).
- nebo
- Pacienti s rychle progredující závažnou relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy definovanou 2 nebo více těžkými relapsy během jednoho roku a s 1 nebo více gadolinium enhancující lézí na MRI mozku nebo s významně zvýšeným výskytem T2 lézí ve srovnání s předchozím vyšetřením MRI.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu by měl zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě roztroušené sklerózy.

Dávkování

U dospělých je doporučená dávka přípravku Gilenya jedna 0,5mg tobolka podávaná perorálně jednou denně.

U pediatrických pacientů (ve věku 10 let a starších) závisí doporučená dávka na tělesné hmotnosti:

- Pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností ≤ 40 kg: jedna 0,25mg tobolka podávaná perorálně jednou denně.
- Pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností >40 kg: jedna 0,5mg tobolka podávaná perorálně jednou denně.

Pediatrickí pacienti, kteří zahájili léčbu 0,25mg tobolkami a následně dosáhli stabilní tělesné hmotnosti nad 40 kg mají být převedeni na 0,5mg tobolky.

Při převádění z denní dávky 0,25 mg na dávku 0,5 mg je doporučeno totéž monitorování jako po podání první dávky při zahájení léčby.

Přípravek Gilenya může být užíván s jídlem nebo nalačno.

Tobolky je nutné polykat neporušené, bez otevírání.

Je doporučeno totéž monitorování jako po podání první dávky při zahájení léčby, pokud je léčba přerušena:

- na 1 den nebo více během prvních 2 týdnů léčby.
- na více než 7 dní během 3. a 4. týdne léčby.
- na více než 2 týdny po jednom měsíci léčby.

Pokud je přerušení léčby kratší, než je uvedeno výše, může léčba pokračovat následující dávkou podle plánu (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Přípravek Gilenya má být u pacientů ve věku 65 let a starších používán s opatrností vzhledem k nedostatku dat týkajících se bezpečnosti a účinnosti léku v této skupině pacientů (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Přípravek Gilenya nebyl v hlavních studiích léčby roztroušené sklerózy hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin. Na základě klinicko-farmakologických studií není třeba u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin upravovat dávky.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) nesmí být přípravek Gilenya používán (viz bod 4.3). Přestože u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není potřeba úprava dávky, je třeba dbát opatrnosti při zahájení léčby u těchto pacientů (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Gilenya u dětí ve věku do 10 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Dostupné jsou velmi omezené údaje u dětí ve věku 10-12 let (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Způsob podání

Léčivý přípravek je určen k perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

- Syndrom imunodeficiency.
- Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, včetně pacientů se sníženou imunitou (včetně těch, kteří jsou v současné době na imunosupresivní léčbě nebo pacientů s imunitou oslabenou předchozími terapiemi).
- Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce (hepatitida, tuberkulóza).
- Aktivní maligní onemocnění.
- Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C).
- Pacienti, kteří měli během předchozích 6 měsíců infarkt myokardu (IM), nestabilní anginu pectoris, cévní mozkovou příhodu/transitorní ischemickou ataku (TIA), dekompenzované srdeční selhání (vyžadujícím hospitalizaci), nebo srdeční selhání třídy III/IV dle New York Heart Association (NYHA) (viz bod 4.4).
- Pacienti se závažnou srdeční arytmií vyžadující léčbu antiarytmiky třídy Ia nebo III (viz bod 4.4).
- Pacienti s atrioventrikulárním (AV) blokem druhého stupně typu Mobitz II nebo AV blokem třetího stupně, sick-sinus syndromem, pokud nemají zavedený kardiostimulátor (viz bod 4.4).
- Pacienti s výchozí hodnotou QTc intervalu ≥ 500 ms (viz bod 4.4).
- Během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz body 4.4 a 4.6).
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bradyarytmie

Zahájení léčby přípravkem Gilenya vede k přechodnému poklesu srdeční frekvence a může být také spojeno se zpomalením atrioventrikulárního převodu, včetně výskytu izolovaných hlášení o přechodném spontánně se upravujícím kompletním AV bloku (viz body 4.8 a 5.1).

Pokles srdeční frekvence po první dávce začíná během jedné hodiny a je nejvyšší během 6 hodin. Tento efekt po podání dávky přetrvává v následujících dnech, i když je obvykle mírnější a obvykle odezní během následujících týdnů. Při pokračujícím podávání se průměrná srdeční frekvence vrací k výchozím hodnotám do jednoho měsíce. Nicméně u některých pacientů se srdeční frekvence nemusí do konce prvního měsíce vrátit k výchozím hodnotám. Abnormality převodního systému byly typicky přechodné a asymptomatické. Většinou nevyžadovaly léčbu a upravily se během prvních 24 hodin léčby. Pokud je to nezbytné, lze pokles srdeční frekvence indukovaný fingolimodem zvrátit atropinem nebo isoprenalinem podaným parenterálně.

Všichni pacienti musí mít provedeno EKG vyšetření a mít změřen krevní tlak před a 6 hodin po podání první dávky přípravku Gilenya. Všichni pacienti musí být monitorováni po dobu 6 hodin s ohledem na subjektivní a objektivní příznaky bradykardie, s měřením srdeční frekvence a krevního tlaku každou hodinu. Během těchto 6 hodin je doporučeno kontinuální monitorování EKG (v reálném čase).

Stejně preventivní opatření jako při podání první dávky je doporučeno, pokud se pacient převádí z denní dávky 0,25 mg na dávku 0,5 mg.

Pokud se objeví příznaky bradyarytmie po podání dávky, má být zahájena odpovídající léčba dle potřeby a pacient má být monitorován do doby, než příznaky odezní. Pokud by pacient během monitorování po první dávce vyžadoval farmakologickou intervenci, je nutné zajistit monitorování přes noc ve zdravotnickém zařízení a je nutno po podání druhé dávky přípravku Gilenya opakovat monitorování jako po podání první dávky.

Pokud je po 6 hodinách srdeční frekvence nejnižší od podání první dávky (což naznačuje, že se maximální farmakodynamický efekt na srdce nemusel dosud projevit), monitorování je nutné prodloužit nejméně o 2 hodiny a do doby, dokud se srdeční frekvence opět nezvýší. Navíc, pokud je po 6 hodinách srdeční frekvence nižší než 45 tepů za minutu u dospělých pacientů, nižší než 55 tepů za minutu u pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších, nebo nižší než 60 tepů za minutu u pediatrických pacientů ve věku 10-12 let, nebo pokud EKG ukazuje nový výskyt AV bloku druhého nebo vyššího stupně nebo pokud je QTc interval ≥ 500 ms, je nutné prodloužené monitorování (nejméně monitoring přes noc) do úpravy nálezů. Prodloužené monitorování (nejméně monitoring přes noc) je rovněž nezbytné, pokud se v kteroukoliv dobu objeví AV blok třetího stupně.

Účinky na srdeční frekvenci a atrioventrikulární vedení se mohou znovu objevit při znovuzahájení léčby přípravkem Gilenya v závislosti na délce přerušení a době od zahájení léčby přípravkem Gilenya. Je doporučeno totéž monitorování jako po podání první dávky při zahájení léčby, pokud je léčba přerušena:

- na 1 den nebo více během prvních 2 týdnů léčby.
- na více než 7 dní během 3. a 4. týdne léčby.
- na více než 2 týdny po jednom měsíci léčby.

Pokud je přerušení léčby kratší, než je uvedeno výše, může léčba pokračovat následující dávkou podle plánu.

U dospělých pacientů léčených fingolimodem byly hlášeny velmi vzácné případy inverze vlny T. V případě inverze vlny T se musí předepisující lékař ujistit, že pacient nemá současně známky nebo příznaky ischemie myokardu. Pokud je podezření na ischemii myokardu, doporučuje se konzultace s kardiologem.

S ohledem na riziko závažných poruch rytmu nebo významnou bradykardii nesmí přípravek Gilenya užívat pacienti se sino-atriálním srdečním blokem, se symptomatickou bradykardií, rekurentní synkopou nebo srdeční zástavou v anamnéze nebo pacienti s významným prodloužením QT intervalu (QTc >470 ms [dospělé ženy], QTc >460 ms [dětí ženského pohlaví] nebo >450 ms [dospělí a děti mužského pohlaví]), dekompenzovanou hypertenzí nebo závažnou spánkovou apnoe (viz též bod 4.3). U těchto pacientů lze uvažovat o léčbě přípravkem Gilenya pouze tehdy, pokud předpokládaný prospěch vyváží možná rizika a je před zahájením léčby vyžádána konzultace s kardiologem kvůli určení nejvhodnějšího způsobu monitorování. Při zahájení léčby se doporučuje přinejmenším prodloužené monitorování přes noc (viz též bod 4.5).

Přípravek Gilenya nebyl hodnocen u pacientů s arytmiemi vyžadujícími léčbu antiarytmiky třídy Ia (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol). Antiarytmika tříd Ia a III jsou spojena s případy torsade de pointes u pacientů s bradykardií (viz bod 4.3).

Existují pouze omezené zkušenosti s podáváním přípravku Gilenya u pacientů současně léčených betablokatory, blokátory vápníkových kanálů, snižujícími srdeční frekvenci (např. verapamil nebo diltiazem) nebo jinými látkami, které mohou snižovat srdeční frekvenci (např. ivabradin, digoxin, anticholinesterázy nebo pilokarpin). Protože je zahájení léčby přípravkem Gilenya též spojováno se zpomalením srdeční akce (viz též bod 4.8 Bradyarytmie), současné podání těchto látek při zahájení léčby přípravkem Gilenya může být spojeno se závažnou bradykardií a srdečním blokem. Kvůli možným aditivním účinkům na srdeční frekvenci nesmí být léčba přípravkem Gilenya zahájena u pacientů, kteří jsou již léčeni těmito látkami (viz též bod 4.5). U těchto pacientů lze uvažovat o léčbě přípravkem Gilenya pouze tehdy, pokud předpokládaný prospěch vyváží možná rizika. Pokud se uvažuje o léčbě přípravkem Gilenya, je před zahájením léčby nutná konzultace s kardiologem ohledně převedení na přípravky nezpomalující srdeční akci. Pokud léky zpomalující srdeční akci nelze vysadit, je nezbytná konzultace s kardiologem kvůli určení vhodného způsobu monitorování po podání první dávky, doporučuje se přinejmenším prodloužené monitorování přes noc (viz také bod 4.5).

QT interval

V podrobné studii ovlivnění QT intervalu fingolimodem v dávkách 1,25 mg nebo 2,5 mg v rovnovážném stavu, kdy byl stále přítomen negativně chronotropní účinek fingolimodu, vedla léčba fingolimodem k prodloužení QTc intervalu, s horním limitem 90 % CI $\leq 13,0$ ms. Neexistuje žádný vztah mezi dávkou či expozicí fingolimodu a prodloužením QTc intervalu. Není přítomen konzistentní signál zvýšené incidence dlouhého QTc intervalu při léčbě fingolimodem, ať už absolutně nebo jako změna od výchozích hodnot.

Klinický význam tohoto nálezu není znám. Ve studiích roztroušené sklerózy nebyly pozorovány klinicky významné účinky na prodloužení QTc intervalu, ale pacienti s rizikem prodloužení QT intervalu nebyli do klinických studií zahrnuti.

U pacientů s relevantními rizikovými faktory, např. hypokalemie nebo vrozené prodloužení QT intervalu, se doporučuje vyhnout se podávání léčivých přípravků, které mohou prodlužovat QTc interval.

Imunosupresivní účinky

Fingolimod vykazuje imunosupresivní účinek, který činí pacienty náchylnými k riziku infekcí, včetně oportunních infekcí, které mohou být fatální, a zvyšuje riziko rozvoje lymfomů a jiných malignit, zejména kožních. Lékaři musí pacienty pečlivě sledovat, zejména ty se stávajícími projevy nebo známými faktory jako je předchozí imunosupresivní léčba. V případech očekávaného rizika musí lékař individuálně zvážit přerušování léčby (viz též bod 4.4 “Infekce” a “Kožní neoplazmata” a bod 4.8 “Lymfomy”).

Infekce

Klíčovým farmakodynamickým účinkem přípravku Gilenya je na dávce závislé snížení počtu periferních lymfocytů na 20 - 30 % výchozích hodnot. To je způsobeno reverzibilní sekvestrací lymfocytů v lymfoidních tkáních (viz bod 5.1).

Před zahájením léčby přípravkem Gilenya má být k dispozici současný kompletní krevní obraz (provedený v průběhu posledních 6 měsíců nebo po přerušování předchozí léčby). Během léčby je doporučeno pravidelně kontrolovat krevní obraz, po třech měsících a poté nejméně jedenkrát ročně, a provést kontrolu krevního obrazu v případě výskytu známek infekce. Je-li absolutní počet lymfocytů $<0,2 \times 10^9/l$, je třeba léčbu až do zotavení přerušit, protože v klinických studiích byla léčba fingolimodem u pacientů s absolutním počtem lymfocytů $<0,2 \times 10^9/l$ přerušena.

Zahájení léčby přípravkem Gilenya je třeba u pacientů se závažnou aktivní infekcí odložit až do jejího vyřešení.

Před zahájením léčby přípravkem Gilenya je nutné vyhodnotit imunitu pacientů vůči varicelle (plané neštovice). Pacienti bez lékařem potvrzené anamnézy planých neštovic nebo zdokumentované úplné vakcinace varicellovou vakcínou mají být vyšetřeni před zahájením terapie přípravkem Gilenya na přítomnost protilátek proti viru varicella zoster (VZV). U pacientů bez protilátek je doporučena před zahájením léčby přípravkem Gilenya úplná vakcinace varicellovou vakcínou (viz bod 4.8). Zahájení léčby přípravkem Gilenya má být odloženo o 1 měsíc, aby se mohl vyvinout plný účinek vakcinace.

Účinky přípravku Gilenya na imunitní systém mohou zvýšit riziko infekcí, včetně oportunních (viz bod 4.8). U pacientů s příznaky infekce během léčby je třeba používat účinné diagnostické a léčebné postupy. Při hodnocení stavu pacienta s podezřením na infekci, která může být závažná, je nutné zvážit konzultaci s lékařem se zkušenostmi v léčbě infekcí. Pacienti léčení přípravkem Gilenya mají být poučeni, aby během léčby hlásili neprodleně příznaky infekce svému lékaři.

Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je třeba zvážit přerušení léčby přípravkem Gilenya a před jejím opětovným zahájením má být provedena rozvaha mezi přínosem a rizikem další léčby.

Po uvedení na trh byly hlášeny případy kryptokokové meningitidy (houbová infekce), v některých případech fatální, přibližně po 2-3 letech léčby, ačkoliv jasná souvislost s trváním léčby není známa (viz bod 4.8). Pacienti se známkami a příznaky odpovídajícími kryptokokové meningitidě (tj. bolest hlavy doprovázená mentálními změnami jako zmatenost, halucinace a/nebo změny osobnosti) mají být neprodleně diagnosticky vyšetřeni. Pokud se potvrdí diagnóza kryptokokové meningitidy, fingolimod má být vysazen a má být zahájena vhodná léčba. Pokud je odůvodněno znovuzahájení léčby fingolimodem, je nutná multidisciplinární konzultace (tj. se specialistou na infekční choroby).

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) byla hlášena při léčbě fingolimodem po uvedení na trh (viz bod 4.8). PML je oportunní infekce působená John-Cunningham virem (JCV), která může být fatální nebo vést k těžké invaliditě. Případy PML se objevily přibližně po 2-3 letech léčby v monoterapii bez přechodí expozice natalizumabem. Ačkoliv se zdá, že se odhadované riziko zvyšuje s kumulativní expozicí v čase, jasná souvislost s trváním léčby není známa. Další případy PML byly pozorovány u pacientů s předchozí léčbou natalizumabem, u něhož byla souvislost s PML prokázána. PML se může objevit pouze za přítomnosti JCV infekce. Pokud je proveden test na JCV, je nutné vzít v úvahu, že vliv lymfopenie na přesnost testování anti-JCV protilátek nebyl u pacientů léčených fingolimodem studován. Je též nutné zmínit, že negativní test anti-JCV protilátek nevylučuje možnost následné infekce JCV. Před zahájením léčby fingolimodem je nutné mít k dispozici MRI sken (ne starší 3 měsíců) jako referenci. MRI nálezy mohou být zřejmé před klinickými známkami nebo příznaky. Během rutinního MRI (v souladu s národními a místními doporučeními), musí lékař věnovat pozornost lézím svědčícím o možném výskytu PML. MRI se dá považovat za součást opatření zvýšeného dohledu u pacientů s uvažovaným zvýšeným rizikem PML. U pacientů léčených fingolimodem byly hlášeny případy asymptomatického PML založené na nálezech MRI a pozitivní JCV DNA v mozkomíšním moku. Pokud je podezření na PML, musí být MRI provedeno neprodleně k diagnostickým účelům a léčba fingolimodem musí být přerušena do vyloučení diagnózy PML.

Po uvedení na trh byly v souvislosti s léčbou fingolimodem hlášeny infekce humánním papilomavirem (HPV), včetně papillomu, dysplazie, tvorby bradavic a karcinomu souvisejícího s HPV. Vzhledem k imunosupresivním vlastnostem fingolimodu je při zohlednění očkovacích doporučení vhodné před zahájením léčby fingolimodem zvážit vakcinaci proti HPV. Jako standardní opatření se doporučuje pravidelné vyšetření, včetně PAP testu.

Eliminace fingolimodu po přerušení terapie může trvat až dva měsíce, sledování možných příznaků infekce má tedy pokračovat i v tomto období. Pacienti mají být poučeni o hlášení příznaků infekce až 2 měsíce po ukončení léčby fingolimodem.

Makulární edém

Makulární edém se zrakovými příznaky nebo bez nich byl hlášen u 0,5 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg, objevoval se především v prvních 3 - 4 měsících léčby (viz bod 4.8). Po 3 - 4 měsících od zahájení léčby se proto doporučuje oční vyšetření. Pokud pacient udává zrakové potíže kdykoliv v průběhu léčby, má být provedeno vyšetření očního pozadí včetně makuly.

Pacienti s anamnézou uveitidy a pacienti s diabetem mellitem mají zvýšené riziko makulárního edému (viz bod 4.8). Přípravek Gilenya nebyl hodnocen u pacientů s roztroušenou sklerózou a současným diabetem mellitem. Doporučuje se, aby pacienti s roztroušenou sklerózou a diabetem mellitem nebo anamnézou uveitidy podstoupili oční vyšetření před zahájením léčby a následná kontrolní vyšetření během léčby.

Pokračování léčby přípravkem Gilenya u pacientů s makulárním edémem nebylo hodnoceno. Pokud se u pacienta objeví makulární edém, doporučuje se léčbu přípravkem Gilenya přerušit. Při rozhodnutí, zda léčba přípravkem Gilenya má nebo nemá být znovu zahájena po vyřešení makulárního edému, je třeba vzít do úvahy možné přínosy a rizika pro každého jednotlivého pacienta.

Jaterní funkce

U pacientů s roztroušenou sklerózou léčených přípravkem Gilenya byly hlášeny zvýšené hladiny jaterních enzymů, zejména alaninaminotransferázy (ALT), ale též gamaglutamyltranspeptidázy (GGT) a aspartátaminotransferázy (AST). V klinických studiích se objevilo zvýšení hodnot ALT na 3násobek horní hranice normálu (ULN) nebo vyšší u 8,0 % dospělých pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg ve srovnání s 1,9 % pacientů užívajících placebo. Zvýšení na 5násobek ULN se objevila u 1,8 % pacientů léčených fingolimodem a 0,9 % pacientů užívajících placebo. V klinických studiích bylo podávání fingolimodu ukončeno, pokud zvýšení přesáhlo 5násobek ULN. Recidiva zvýšení jaterních aminotransferáz se objevila u některých pacientů po opětovném nasazení léku, což podporuje souvislost s fingolimodem. V klinických studiích se zvýšení jaterních aminotransferáz objevilo kdykoliv během léčby, ačkoli většinou k tomu došlo během prvních 12 měsíců. Hladiny sérových aminotransferáz se vrátily k normálu přibližně během 2 měsíců po přerušení léčby fingolimodem.

Přípravek Gilenya nebyl hodnocen u pacientů s již přítomným závažným poškozením jater (třída Child-Pugh C) a nesmí se u těchto pacientů používat (viz bod 4.3).

Kvůli imunosupresivním vlastnostem fingolimodu má být zahájení léčby odloženo u pacientů s aktivní virovou hepatitidou až do jejího vyřešení.

Před zahájením léčby přípravkem Gilenya mají být k dispozici současné (tj. během posledních 6 měsíců) hodnoty aminotransferáz a bilirubinu. Pokud se neobjeví klinické příznaky, je doporučeno monitorovat sérové hladiny jaterních aminotransferáz v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci terapie a pravidelně poté. Kontroly mají být častější a zahrnovat též kontrolu sérového bilirubinu a alkalické fosfatázy (ALP), pokud hladiny jaterních aminotransferáz vzrostou nad 5násobek normy (ULN). Při opakovaném průkazu hodnot jaterních aminotransferáz nad 5násobek ULN má být přerušena terapie přípravkem Gilenya. Znovuzahájení terapie má následovat až po normalizaci hladin jaterních aminotransferáz.

U pacientů, u kterých se rozvinou příznaky ukazující na jaterní poškození, jako například nevysvětlitelná nauzea, zvracení, bolesti břicha, únava, nechutenství nebo žloutenka a/nebo tmavá moč, mají být zkontrolovány hladiny jaterních enzymů a přípravek Gilenya vysazen, pokud se potvrdí významné poškození jater (např. hladiny jaterních aminotransferáz vyšší než 5násobek ULN a/nebo zvýšení bilirubinu v séru). Pokračování v léčbě bude záviset na tom, zda se zjistí jiná příčina poškození jater či nikoliv, a na přínosech znovuzahájení léčby pro pacienta v porovnání s riziky opakování jaterního poškození.

I když nejsou dostupné žádné údaje, které by potvrzovaly, že pacienti s již dříve existujícím onemocněním jater mají zvýšené riziko vývoje zvýšených jaterních funkčních testů při užívání přípravku Gilenya, je třeba dbát opatrnosti při užívání přípravku Gilenya u pacientů s anamnézou významného onemocnění jater.

Interference se serologickými vyšetřeními

Protože fingolimod snižuje počet periferních lymfocytů v krvi prostřednictvím redistribuce do sekundárních lymfoidních orgánů, počty periferních lymfocytů nelze u pacientů léčených přípravkem Gilenya použít k hodnocení populace lymfocytů. Laboratorní vyšetření zahrnující použití cirkulujících mononukleárů vyžadují větší objem krve vzhledem ke sníženému počtu cirkulujících lymfocytů.

Účinky na krevní tlak

Pacienti s hypertenzí, která není kontrolována léčbou, byli vyloučeni z účasti v premarketingových klinických studiích, a pokud jsou pacienti s nekontrolovanou hypertenzí léčeni přípravkem Gilenya, je třeba jim věnovat zvláštní pozornost.

V klinických studiích RS měli pacienti léčení fingolimodem 0,5 mg průměrné zvýšení systolického tlaku přibližně o 3 mm Hg, a diastolického tlaku přibližně o 1 mm Hg, to bylo poprvé zjištěno přibližně 1 měsíc po zahájení léčby, a zvýšení přetrvávalo s pokračující léčbou. Ve dvouleté placebem kontrolované studii byla hypertenze hlášena jako nežádoucí účinek u 6,5 % pacientů užívajících fingolimod 0,5 mg a u 3,3 % pacientů, užívajících placebo. Proto má být krevní tlak během léčby přípravkem Gilenya pravidelně monitorován.

Respirační účinky

Po zahájení léčby přípravkem Gilenya bylo pozorováno v 1. měsíci menší, na dávce závislé, snížení hodnot usilovného výdechu za 1 sekundu (FEV₁) a difúzní plicní kapacity pro oxid uhelnatý (DLCO), a tyto hodnoty zůstaly dále stabilní. Přípravek Gilenya má být užíván s opatrností u pacientů se závažným respiračním onemocněním, plicní fibrózou a chronickou obstrukční plicní nemocí (viz také bod 4.8).

Posteriórní reverzibilní encefalopatický syndrom

Vzácné případy posteriórního reverzibilního encefalopatického syndromu (PRES) byly hlášeny u dávky 0,5 mg v klinických studiích i během postmarketingového sledování (viz bod 4.8). Hlášené symptomy zahrnovaly náhlý nástup silných bolestí hlavy, nauzeu, zvracení, alterovanou psychiku poruchy zraku a křeče. Příznaky PRES jsou obvykle reverzibilní, ale mohou přejít do ischemické cévní mozkové příhody nebo hemoragické cévní mozkové příhody. Opožděná diagnóza a léčba může vést k trvalým neurologickým následkům. Pokud existuje podezření na PRES, je nutné přerušit léčbu přípravkem Gilenya.

Předchozí léčba imunosupresivou nebo imunomodulačními přípravky

Studie vyhodnocující účinnost a bezpečnost přípravku Gilenya po převedení pacientů z teriflunomidu, dimetylfumarátu nebo alemtuzumabu na přípravek Gilenya nebyly provedeny. Při převádění z jiných chorobu modifikujících léků na přípravek Gilenya je nutné zvážit eliminační poločas a mechanismus působení těchto látek, aby se zabránilo aditivním účinkům na imunitu za současné minimalizace rizika reaktivace choroby. Před zahájením léčby přípravkem Gilenya se doporučuje kontrola krevního obrazu kvůli ujištění se, že vliv předchozí léčby na imunitu (tj. cytopenie) odezněl.

Léčbu přípravkem Gilenya lze většinou zahájit bezprostředně po vysazení interferonu nebo glatiramer-acetátu.

U dimethyl-fumarátu je před zahájením léčby přípravkem Gilenya nutná dostatečně dlouhá washout perioda k normalizaci krevního obrazu.

Kvůli dlouhému poločasu natalizumabu trvá obvykle jeho eliminace 2 – 3 měsíce od ukončení léčby. Eliminace teriflunomidu z plazmy je rovněž pomalá. Bez zrychlené eliminační procedury může eliminace teriflunomidu z plazmy trvat několik měsíců až 2 roky. Doporučuje se zrychlená eliminační procedura popsaná v souhrnu informací o přípravku teriflunomidu nebo by případná washout perioda neměla být kratší než 3,5 měsíce. Kvůli možným souběžným účinkům na imunitu je při převádění pacientů z natalizumabu nebo teriflunomidu na přípravek Gilenya nutná obezřetnost.

Alemtuzumab má výrazné a dlouhodobé imunosupresivní účinky. Protože skutečná doba trvání těchto účinků není známa, zahájení léčby přípravkem Gilenya po převedení z alemtuzumabu se nedoporučuje, pokud prospěch z této léčby jasně nevyváží riziko pro konkrétního pacienta.

Rozhodnutí o déletrvající současné léčbě kortikosteroidy je nutné důkladně zvážit.

Současné podávání se silnými induktory CYP450

Při současném podávání fingolimodu se silnými induktory CYP450 je nutná obezřetnost. Současné podávání s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Malignity

Kožní malignity

U pacientů léčených přípravkem Gilenya byly hlášeny karcinom bazálních buněk (bazaliom, BCC) a jiná kožní neoplazmata, včetně maligního melanomu, skvamózního buněčného karcinomu, Kaposiho sarkomu a karcinomu z Merkelových buněk (viz bod 4.8). Pozornost vůči kožním lézím je zcela namístě a při zahájení léčby a poté každých 6 až 12 měsíců se doporučuje vyhodnocení stavu pokožky ošetřujícím lékařem s ohledem na klinický stav. Pokud jsou zjištěny podezřelé kožní léze, je nutné pacienta odeslat na kontrolu k dermatologovi.

Vzhledem k možnému riziku maligního růstu pokožky je nutné varovat pacienty léčené fingolimodem před expozicí slunečnímu světlu bez ochranných prostředků. Tito pacienti nesmí být současně léčeni fototerapií UV-B světlem nebo PUVA-fotochemoterapií.

Lymfomy

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh se vyskytly případy lymfomu (viz bod 4.8). Hlášené případy byly heterogenní povahy, zejména non-Hodgkinův lymfom, včetně B-buněčných a T-buněčných lymfomů. Byly pozorovány případy kožního T-buněčného lymfomu (mycosis fungoides). Byl také pozorován fatální případ B-buněčného lymfomu pozitivního na virus Epstein-Barr (EBV). V případě podezření na lymfom má být léčba přípravkem Gilenya přerušena.

Ženy ve fertilním věku

Vzhledem k riziku pro plod je fingolimod kontraindikován během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby musí být ženy ve fertilním věku informovány o riziku pro plod, musí mít negativní těhotenský test a musí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 2 měsíců po ukončení léčby (viz body 4.3 a 4.6 a informace obsažené v balíčku informací pro lékaře).

Tumefaktivní léze

Po uvedení na trh byly hlášeny vzácné případy tumefaktivních lézí se vztahem k relapsu RS. V případě těžkých relapsů musí být provedeno MRI vyšetření k vyloučení tumefaktivních lézí. Lékař musí případ od případu zvážit přerušení léčby přípravkem Gilenya při zohlednění individuálního prospěchu a rizika.

Návrat aktivity onemocnění (rebound fenomén) po přerušení léčby fingolimodem

Po uvedení na trh byly po přerušení léčby fingolimodem u některých pacientů vzácně pozorovány závažné exacerbace onemocnění. To bylo obvykle pozorováno během 12 týdnů po ukončení léčby fingolimodem, bylo však též hlášeno až 24 týdnů po ukončení léčby fingolimodem. Při ukončování léčby fingolimodem je proto nutná obezřetnost. Pokud je ukončení léčby fingolimodem považováno za nezbytné, má být zvážena možnost opětného vzplanutí výjimečně vysoké aktivity onemocnění a pacienti mají být sledováni kvůli odpovídajícím známkám a příznakům a v případě potřeby má být zahájena vhodná léčba (viz “Ukončení léčby” níže).

Ukončení léčby

Pokud je rozhodnuto ukončit léčbu přípravkem Gilenya, je nutno dodržet 6týdenní interval bez terapie, aby, podle poločasů fingolimodu, mohlo dojít k jeho vyloučení z oběhu (viz bod 5.2). Počet lymfocytů se u většiny pacientů postupně vrací k normálu během 1 - 2 měsíců od vysazení terapie (viz bod 5.1), ačkoli kompletní zotavení může u některých pacientů trvat významně déle. Zahájení jiné léčby během tohoto období povede k současné expozici fingolimodu. Použití imunosupresiv krátce po ukončení léčby přípravkem Gilenya může vést k aditivnímu účinku na imunitní systém, a proto je na místě opatrnost.

Opatrnosti je též zapotřebí při ukončení léčby fingolimodem kvůli riziku rebound fenoménu (viz “Návrat aktivity onemocnění (rebound fenomén) po přerušení léčby fingolimodem” výše). Pokud je přerušení léčby přípravkem Gilenya považováno za nezbytné, je nutné pacienty během této doby sledovat kvůli odpovídajícím příznakům možného výskytu rebound fenoménu.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil u pediatrické populace je podobný jako u dospělých, a proto se zvláštní upozornění a opatření pro použití týkají i pediatrických pacientů.

Při předepisování přípravku Gilenya pediatrickým pacientům je nutné mít na paměti zejména:

- Při podání první dávky jsou nutná preventivní opatření (viz oddíl “Bradyarytmie” výše). Stejná opatření jako u první dávky jsou doporučena, pokud jsou pacienti převáděni z denní dávky 0,25 mg na dávku 0,5 mg.
- V kontrolované pediatrické studii D2311 byly hlášeny u pacientů léčených fingolimodem s vyšší incidencí případy křečí, úzkosti, depresivních nálad a depresí než u pacientů léčených interferonem beta-1a. U této podskupiny populace je nutná obezřetnost (viz část “Pediatrická populace” v bodě 4.8).
- U pediatrických pacientů léčených přípravkem Gilenya byly pozorovány izolované případy mírného zvýšení bilirubinu.
- Před zahájením léčby přípravkem Gilenya je u pediatrických pacientů doporučeno dokončit kompletní imunizaci v souladu s platnými imunizačními směrnici (viz část “Infekce” výše).
- Dostupné jsou velmi omezené údaje u dětí ve věku 10-12 let, s tělesnou hmotností do 40 kg nebo ve stadiu <2 Tannerovy stupnice (viz body 4.8 a 5.1). V těchto podskupinách je nutná obezřetnost kvůli velmi omezeným znalostem z klinického hodnocení.
- Dlouhodobé údaje o bezpečnosti v pediatrické populaci nejsou k dispozici.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antineoplastika, imunomodulační nebo imunosupresivní přípravky

Antineoplastické, imunomodulační nebo imunosupresivní přípravky nemají být podávány současně s přípravkem Gilenya vzhledem k riziku aditivních účinků na imunitní systém (viz body 4.3 a 4.4).

Opatrnost je nutná i v případě, že pacient přechází z dlouhodobě působící léčby s účinky na imunitní systém, jako je například natalizumab, teriflunomid nebo mitoxantron (viz bod 4.4). V klinických studiích léčby roztroušené sklerózy nebyla současná léčba relapsů krátkým pulzem kortikosteroidů spojena se zvýšenou incidencí infekcí.

Vakcinace

Během léčby přípravkem Gilenya a až dva měsíce po ní může být vakcinace méně účinná. Použití živých oslabených vakcín může vést k riziku infekcí a je třeba se mu vyhnout (viz body 4.4 a 4.8).

Látky vyvolávající bradykardii

Fingolimod byl studován v kombinaci s atenololem a diltiazemem. Pokud byl fingolimod v interaktivní studii na zdravých dobrovolnících užíván s atenololem, bylo přítomno přídavné 15% snížení srdeční frekvence při zahájení léčby fingolimodem, tento účinek není pozorován u diltiazemu. Léčba přípravkem Gilenya nesmí být zahájena u pacientů léčených betablokátory nebo jinými látkami, které mohou snižovat srdeční frekvenci, jako například antiarytmika třídy Ia a III, blokátory kalciových kanálů (jako verapamil nebo diltiazem), ivabradin, digoxin, inhibitory cholinesterázy nebo pilokarpin kvůli možným aditivním účinkům na srdeční frekvenci (viz body 4.4 a 4.8). Pokud se u těchto pacientů uvažuje o léčbě přípravkem Gilenya, je nutná konzultace s kardiologem ohledně převedení na přípravky nezpomalující srdeční akci nebo ohledně vhodného monitoringu pacienta při zahájení léčby, pokud léky zpomalující srdeční akci nelze vysadit, doporučuje se přinejmenším monitorování přes noc.

Farmakokinetické interakce ostatních látek s fingolimodem

Fingolimod je metabolizován převážně CYP4F2. Ostatní enzymy jako CYP3A4 se mohou také podílet na jeho metabolismu, zejména v případech silné indukce CYP3A4. Neočekává se, že by silné inhibitory transportních proteinů ovlivňovaly dispozici fingolimodu. Současné podávání fingolimodu a ketokonazolu vedlo k 1,7násobnému vzestupu expozice (AUC) fingolimodu a fingolimod-fosfátu díky inhibici CYP4F2. Je třeba dbát opatrnosti u látek, které mohou inhibovat CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, některé makrolidy jako například klarithromycin nebo telithromycin).

Současné podání karbamazepinu 600 mg dvakrát denně v ustáleném stavu a jedné dávky fingolimodu 2 mg snížilo AUC fingolimodu a jeho metabolitů přibližně o 40 %. Jiné silné induktory CYP3A4, například rifampicin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz a třezalka tečkovaná, mohou snižovat AUC fingolimodu a jeho metabolitů v nejméně stejném rozsahu. Protože by to mohlo případně ovlivnit jejich účinnost, je při jejich současném podání nutná obezřetnost. Současné podávání s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou se však nedoporučuje (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce fingolimodu s ostatními látkami

Není pravděpodobné, že by fingolimod interagoval s látkami, které jsou eliminovány především pomocí enzymů CYP450 nebo substráty hlavních transportních proteinů.

Současné podávání fingolimodu s cyklosporinem nevedlo ke změnám expozice cyklosporinu nebo fingolimodu. Proto se neočekává, že by fingolimod měnil farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A4.

Současné podávání fingolimodu s perorálními kontraceptivy (ethinylestradiol a levonorgestrel) nevedlo k žádným změnám expozice perorálním kontraceptivům. Nebyly provedeny žádné studie interakce s perorálními kontraceptivy obsahujícími jiné progestageny, avšak účinek fingolimodu na jejich expozici se neočekává.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u žen

Fingolimod je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz bod 4.3). Proto musí být před zahájením léčby žen ve fertilním věku k dispozici negativní výsledek těhotenského testu a pacientky mají být poučeny ohledně závažných rizik pro plod. Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 2 měsíců po ukončení léčby přípravkem Gilenya, protože trvá přibližně 2 měsíce, než se fingolimod po ukončení léčby vyloučí z těla (viz bod 4.4).

Zvláštní opatření jsou rovněž zahrnuta do balíčku informací pro lékaře. Tato opatření musí být zavedena před předepsáním fingolimodu pacientkám a během léčby.

Při ukončování léčby fingolimodem z důvodu plánovaného těhotenství je nutné mít na paměti možnost návratu aktivity onemocnění (viz bod 4.4).

Těhotenství

Na základě zkušeností u člověka naznačují postmarketingové údaje, že použití fingolimodu je spojeno s 2násobně vyšším rizikem závažných vrozených malformací při podání v těhotenství ve srovnání s podílem pozorovaným v běžné populaci (2-3 %; EUROCAT).

Nejčastěji byly hlášeny následující závažné malformace:

- Vrozené srdeční onemocnění, jako jsou defekty síňového a komorového septa, Fallotova tetralogie
- Renální abnormality
- Poruchy svalové a kosterní soustavy

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se účinků fingolimodu na porod.

Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu, včetně ztráty plodu a orgánových defektů, zejména perzistující truncus arteriosus a defekt komorového septa (viz bod 5.3). O receptoru ovlivněném fingolimodem (receptor pro sfingosin-1-fosfát) je také známo, že se účastní tvorby cév během embryogeneze.

Tudíž je fingolimod kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3). Léčba fingolimodem má být vysazena 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím (viz bod 4.4). Pokud žena otěhotní během léčby, fingolimod musí být vysazen. Lékař má poradit ohledně rizika škodlivých účinků na plod spojených s léčbou a mají být provedena následná lékařská vyšetření, např. ultrasonografické vyšetření.

Kojení

Fingolimod je v období kojení vylučován do mléka lčených zvířat (viz bod 5.3). S ohledem na možnost závažných nežádoucích účinků fingolimodu na kojené děti, nemají ženy léčené přípravkem Gilenya kojit.

Fertilita

Údaje z předklinických studií neukazují, že by měl být fingolimod spojen se zvýšeným rizikem snížené fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Gilenya nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Při zahájení léčby přípravkem Gilenya se však občas mohou vyskytnout závratě nebo ospalost. Při zahajování léčby přípravkem Gilenya se doporučuje sledování pacientů po dobu 6 hodin (viz bod 4.4, Bradyarytmie).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky hlášené ve studiích D2301 (FREEDOMS) a D2309 (FREEDOMS II) při léčbě přípravkem Gilenya 0,5 mg jsou uvedeny níže. Jsou též zahrnuty nežádoucí účinky získané ze spontánních nebo literárních hlášení po uvedení přípravku Gilenya na trh. Frekvence jsou definovány dle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Infekce a infestace	
Velmi časté:	Chřipka Sinusitida
Časté:	Infekce herpetickým virem Bronchitida Tinea versicolor
Méně časté:	Pneumonie
Není známo:	Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)** Kryptokokové infekce**
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Časté:	Karcinom bazálních buněk (bazaliom)
Méně časté:	Maligní melanom****
Vzácné:	Lymfom*** Skvamózní buněčný karcinom****
Velmi vzácné:	Kaposiho sarkom****
Není známo:	Karcinom z Merkelových buněk***
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté:	Lymfopenie Leukopenie
Méně časté:	Trombocytopenie
Není známo:	Autoimunitní hemolytická anemie*** Periferní edém***
Poruchy imunitního systému	
Není známo:	Hypersenzitivita, včetně vyrážky, kopřivky a angioedém po zahájení léčby***
Psychiatrické poruchy	
Časté:	Deprese
Méně časté:	Zhoršená nálada

Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy
Časté:	Závrať Migréna
Méně časté:	Křeče
Vzácné:	Posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom (PRES)*
Není známo:	Závažná exacerbace onemocnění po přerušení léčby přípravkem Gilenya***
Poruchy oka	
Časté:	Rozmazané vidění
Méně časté:	Makulární edém
Srdeční poruchy	
Časté:	Bradykardie Atrioventrikulární blokáda
Velmi vzácné:	Inverze T vlny****
Cévní poruchy	
Časté:	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté:	Kašel
Časté:	Dušnost
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Průjem
Méně časté:	Nauzea***
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté:	Ekzém Alopecie Svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Velmi časté:	Bolest zad
Časté:	Myalgie Artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté:	Astenie
Vyšetření	
Velmi časté:	Zvýšení jaterních enzymů (zvýšené ALT, gamaglutamyltranspeptidáza, aspartátaminotransferáza)
Časté:	Snížení tělesné hmotnosti*** Zvýšení triacylglycerolů v krvi
Méně časté:	Snížení počtu neutrofilů
* Nebylo hlášeno ve studiích FREEDOMS, FREEDOMS II a TRANSFORMS. Kategorie frekvencí byla založena na očekávané expozici přibližně 10 000 pacientů ve všech klinických hodnoceních s fingolimodem. ** PML a kryptokokové infekce, včetně případů kryptokokové meningitidy, byly hlášeny po uvedení na trh (viz bod 4.4). *** Nežádoucí účinky ze spontánních hlášení a literatury **** Kategorie frekvencí a hodnocení rizika byly založeny na odhadu expozice fingolimodu v dávce 0,5 mg u více než 24000 pacientů ve všech klinických studiích.	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Ve studiích roztroušené sklerózy byla celková incidence infekcí (65,1 %) při léčbě dávkou 0,5 mg podobná incidenci při léčbě placebem. U pacientů léčených přípravkem Gilenya byly nicméně častější infekce dolních cest dýchacích, zejména bronchitida a v menší míře herpetické infekce a pneumonie.

Případy diseminované herpetické infekce, včetně fatálních případů, byly hlášeny i u dávky 0,5 mg.

V období po uvedení na trh byly hlášeny případy infekcí oportunními patogeny, jako jsou virové (např. varicella zoster virus [VZV], John Cunningham virus [JCV] vyvolávající progresivní multifokální leukoencefalopatii, herpes simplex virus [HSV]), houbové (např. kryptokoky včetně kryptokokové meningitidy) nebo bakteriální (např. atypické mykobakterie), z nichž některé byly fatální (viz bod 4.4).

Po uvedení na trh byly v souvislosti s léčbou fingolimodem hlášeny infekce humánním papilomavirem (HPV), včetně papillomu, dysplazie, tvorby bradavic a karcinomu souvisejícího s HPV. Vzhledem k imunosupresivním vlastnostem fingolimodu, je při zohlednění očkovacích doporučení vhodné před zahájením léčby fingolimodem zvážit vakcinaci proti HPV. Jako standardní opatření se doporučuje pravidelné vyšetření, včetně PAP testu.

Makulární edém

Ve studiích roztroušené sklerózy se makulární edém vyskytl u 0,5 % pacientů léčených doporučenou dávkou 0,5 mg a u 1,1 % pacientů léčených vyšší dávkou 1,25 mg. Většina případů se objevila během prvních 3 - 4 měsíců léčby. Někteří pacienti udávali rozmazané vidění nebo zhoršení zrakové ostrosti, ale jiní byli asymptomatictí a diagnostikováni při rutinním očním vyšetření. Makulární edém se obecně po vysazení přípravku Gilenya spontánně zlepšil nebo vymizel. Riziko rekurence po znovu-nasazení léčby nebylo hodnoceno.

Incidence makulárního edému je zvýšená u pacientů s roztroušenou sklerózou a anamnézou uveitidy (17 % s anamnézou uveitidy vs. 0,6 % bez anamnézy uveitidy). Přípravek Gilenya nebyl hodnocen u pacientů s roztroušenou sklerózou a diabetem mellitem, onemocněním, které je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku makulárního edému (viz bod 4.4). V klinických studiích transplantace ledvin, ve kterých byli zahrnuti pacienti s diabetem mellitem, vedla léčba fingolimodem 2,5 mg a 5 mg ke 2násobnému vzestupu incidence makulárního edému.

Bradyarytmie

Zahájení léčby přípravkem Gilenya vede k přechodnému poklesu srdeční frekvence a může být také spojeno se zpomalením atrioventrikulárního převodu. V klinických studiích roztroušené sklerózy bylo maximum poklesu srdeční frekvence pozorováno 6 hodin po zahájení léčby, průměrný pokles srdeční frekvence byl 12-13 tepů/minutu při léčbě přípravkem Gilenya 0,5 mg. Vzácně byla při léčbě dávkou 0,5 mg pozorována srdeční frekvence pod 40 tepů za minutu u dospělých a pod 50 tepů za minutu u pediatrických pacientů. Průměrná srdeční frekvence se vrátila k výchozím hodnotám během 1 měsíce chronické léčby. Bradykardie byly obecně asymptomatické, ale u některých pacientů se objevily mírné až středně závažné příznaky včetně hypotenze, závratí, únavy a/nebo palpitací, které se upravily během prvních 24 hodin po zahájení léčby (viz také body 4.4 a 5.1).

V klinických studiích roztroušené sklerózy byl atrioventrikulární blok 1. stupně (prodloužený PR interval na EKG) pozorován po zahájení léčby u dospělých a pediatrických pacientů. V klinických studiích u dospělých se objevil u 4,7 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg, u 2,8 % pacientů na intramuskulárním interferonu beta-1a a u 1,6 % na placebo. Atrioventrikulární blok 2. stupně byl pozorován u méně než 0,2 % dospělých pacientů léčených přípravkem Gilenya 0,5 mg. Během postmarketingového sledování byly u přípravku Gilenya v průběhu šestihodinového monitorování po podání první dávky pozorovány izolované případy přechodného spontánně se upravujícího kompletního AV bloku. Pacienti se spontánně zotavili. Abnormality převodního systému pozorované v klinických studiích i během postmarketingového sledování byly typicky přechodné, asymptomatické a upravily se během prvních 24 hodin po zahájení léčby. Přestože většina pacientů nevyžadovala lékařskou intervenci, jednomu pacientovi léčenému přípravkem Gilenya 0,5 mg byl podán isoprenalin pro asymptomatický atrioventrikulární blok 2. stupně (Mobitz I).

V postmarketingovém období se objevily během 24 hodin od první dávky izolované příhody s opožděným nástupem, včetně přechodné asystolie a neobjasněného úmrtí. V těchto případech nelze vyloučit vliv současně podávaných léčivých přípravků a/nebo stávající choroby. Příčinná souvislost mezi těmito příhodami a přípravkem Gilenya je nejistá.

Krevní tlak

V klinických studiích roztroušené sklerózy byla léčba přípravkem Gilenya 0,5 mg spojena s průměrným vzestupem systolického krevního tlaku přibližně o 3 mm Hg a diastolického krevního tlaku přibližně o 1 mm Hg, změna se projevila přibližně 1 měsíc po zahájení léčby. Tento vzestup trval při další léčbě. Hypertenze byla hlášena u 6,5 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg a u 3,3 % pacientů léčených placebem. Během post-marketingového sledování byly hlášeny během prvního měsíce po zahájení léčby a v první den léčby případy hypertenze, které mohou vyžadovat podání antihypertenziv nebo vysazení přípravku Gilenya (viz také bod 4.4, Účinky na krevní tlak).

Jaterní funkce

U dospělých a pediatrických pacientů s roztroušenou sklerózou léčených přípravkem Gilenya byly hlášeny zvýšené jaterní enzymy. V klinických studiích u dospělých došlo u 8,0 % pacientů léčených přípravkem Gilenya 0,5 mg k asymptomatickému vzestupu sérových hladin jaterních aminotransferáz na $\geq 3 \times$ ULN (horní limit normy) a u 1,8 % na $\geq 5 \times$ ULN. U některých pacientů došlo po znovuzahájení léčby k opakování elevace jaterních aminotransferáz, což podporuje vztah k léčivému přípravku. V klinických studiích se zvýšení jaterních aminotransferáz objevilo kdykoliv během léčby, ačkoliv většinou k tomu došlo během prvních 12 měsíců. Hladiny ALT se vrátily k normálu přibližně 2 měsíce po ukončení léčby přípravkem Gilenya. U malého počtu pacientů ($n=10$ na dávce 1,25 mg, $n=2$ na dávce 0,5 mg), u kterých došlo k vzestupu hladin ALT $\geq 5 \times$ ULN a kteří pokračovali v léčbě přípravkem Gilenya, se hladina ALT vrátila k normálu přibližně za 5 měsíců (viz také bod 4.4, Jaterní funkce).

Poruchy nervového systému

V klinických hodnoceních se u pacientů při podávání vyšších dávek fingolimodu (1,25 nebo 5,0 mg), objevily vzácné příhody postihující nervový systém, včetně ischemické a hemoragické cévní mozkové příhody a atypických neurologických poruch, jako například případy podobné akutní diseminované encefalomyelitidě (ADEM).

Po užití přípravku Gilenya v klinických studiích i po uvedení na trh byly hlášeny případy křečí, včetně status epilepticus.

Cévní příhody

Vzácné případy okluzivního onemocnění periferních tepen se objevily u pacientů léčených fingolimodem ve vyšších dávkách (1,25 nebo 5,0 mg).

Respirační systém

Při léčbě přípravkem Gilenya byly pozorovány mírné na dávce závislé poklesy hodnot usilovně vydechnutého objemu za 1 vteřinu (FEV₁) a difúzní kapacity pro oxid uhelnatý (DLCO), tyto změny začínaly v 1. měsíci a poté zůstaly stabilní. Ve 24. měsíci bylo snížení od výchozích hodnot v procentu predikovaného FEV₁ 2,7 % při léčbě fingolimodem 0,5 mg a 1,2 % u placeba, tento rozdíl vymizel po ukončení léčby. Snížení DLCO ve 24. měsíci bylo 3,3 % u fingolimodu 0,5 mg a 2,7 % u placeba.

Lymfomy

V obou klinických studiích i po uvedení na trh se objevily případy lymfomu různých typů včetně jednoho fatálního případu B-lymfomu pozitivního na virus Epstein-Barr (EBV). Výskyt případů non-Hodgkinova lymfomu (B-buněk a T-buněk) byl v klinických studiích vyšší než očekávaná incidence v celkové populaci. Některé případy lymfomu T-buněk byly též hlášeny po uvedení na trh, včetně případů kožního lymfomu T-buněk (mycosis fungoides).

Hemofagocytární syndrom

U pacientů léčených fingolimodem byly v souvislosti s infekcí hlášeny velmi vzácné fatální případy hemofagocytárního syndromu (HPS). HPS je vzácný stav popsáný ve spojitosti s infekcí, imunosupresí a řadou autoimunitních chorob.

Pediatrická populace

V kontrolované pediatrické studii D2311 (viz bod 5.1) byl bezpečnostní profil u pediatrických pacientů (10 až 18 let věku) léčených fingolimodem v dávce 0,25 mg nebo 0,5 mg celkově podobný jako u dospělých pacientů. Ve studii bylo nicméně pozorováno více neurologických a psychických poruch. Vzhledem k velmi omezeným znalostem z klinického hodnocení je u této podskupiny nutná obezřetnost.

V pediatrické studii byly případy křečí hlášeny u 5,6 % pacientů léčených fingolimodem a u 0,9 % pacientů léčených interferonem beta-1a.

Je známo, že v populaci s roztroušenou sklerózou se deprese a úzkost objevují s rostoucí frekvencí. Deprese a úzkost byly rovněž hlášeny u pediatrických pacientů léčených fingolimodem.

U pediatrických pacientů léčených fingolimodem byly pozorovány izolované případy mírného zvýšení bilirubinu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Jednotlivé dávky až do 80násobku doporučené dávky (0,5 mg) byly u zdravých dospělých dobrovolníků dobře tolerovány. Při dávce 40 mg hlásilo 5 ze 6 dobrovolníků mírné napětí na hrudi a diskomfort odpovídající klinicky malé reaktivitě dýchacích cest.

Fingolimod může po zahájení léčby indukovat bradykardii. Pokles srdeční frekvence nastává obvykle během hodiny od podání první dávky a je nejstrmější během 6 hodin. Negativní chronotropní efekt přípravku Gilenya přetrvává i po 6 hodinách a postupně slábne během následujících dnů léčby (podrobnosti viz bod 4.4). Byly hlášeny případy zpomaleného atrioventrikulárního převodu včetně výskytu izolovaných hlášení o přechodném spontánně se upravujícím kompletním AV bloku (viz body 4.4 a 4.8).

Pokud je předávkování první expozicí přípravku Gilenya, je důležité monitorovat pacienty pomocí kontinuálního EKG (v reálném čase) a každou hodinu měřit srdeční frekvenci a krevní tlak, nejméně během prvních 6 hodin (viz bod 4.4).

Navíc, pokud je po 6 hodinách srdeční frekvence nižší než 45 tepů za minutu u dospělých, nižší než 55 tepů za minutu u pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších, nebo nižší než 60 tepů za minutu u pediatrických pacientů ve věku 10-12 let, nebo pokud EKG po 6 hodinách od podání první dávky ukazuje na AV blok druhého nebo vyššího stupně nebo pokud je QTc interval ≥ 500 ms, je nutné prodloužit monitorování na nejméně monitoring přes noc a do úpravy nálezu. Prodloužené monitorování, včetně monitoringu přes noc, je rovněž nezbytné, pokud se v kteroukoliv dobu objeví AV blok třetího stupně.

Ani dialýza, ani výměna plazmy neodstraňují fingolimod z těla.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA27

Mechanismus účinku

Fingolimod je modulatorem receptoru pro sfingosin-1-fosfát. Fingolimod je metabolizován sfingosin kinázou na aktivní metabolit fingolimod-fosfát. Fingolimod-fosfát se váže v nízkých nanomolárních koncentracích na receptor 1 pro sfingosin-1-fosfát (S1P), umístěný na lymfocytech, a snadno přechází přes hematoencefalickou bariéru, aby se navázal na S1P receptor 1 na nervových buňkách centrálního nervového systému (CNS). Působením jako funkční antagonisty S1P receptoru na lymfocytech blokuje fingolimod-fosfát schopnost lymfocytů vystupovat z lymfatických uzlin, což vede k redistribuci lymfocytů, spíše než k jejich depleci. Studie na zvířatech prokázaly, že tato redistribuce snižuje infiltraci patogenních lymfocytů, včetně prozánětlivých Th17 buněk, do CNS, kde by byly zapojeny do zánětlivých dějů a poškození nervové tkáně. Studie na zvířatech a *in vitro* experimenty ukazují, že fingolimod může také působit prostřednictvím interakce s S1P receptory na nervových buňkách.

Farmakodynamické účinky

Během 4 - 6 hodin po první 0,5 mg dávce fingolimodu se počet lymfocytů v periferní krvi sníží na přibližně 75 % výchozích hodnot. Při pokračujícím denním dávkování pokračuje pokles počtu lymfocytů po dva týdny a dosáhne minima přibližně 500 buněk/mikrolitr, tedy asi 30 % výchozích hodnot. Osmnáct procent pacientů dosáhlo minimálního počtu pod 200 buněk/mikrolitr při alespoň jednom vyšetření. Nízký počet lymfocytů je při denním dávkování udržen. Většina T a B lymfocytů pravidelně přestupuje mezi lymfoidními orgány a tyto buňky jsou nejvíce ovlivněny fingolimodem. Přibližně 15 - 20 % T lymfocytů má fenotyp efektorové paměťové buňky, která je důležitá pro periferní imunitní dohled. Protože tato populace lymfocytů typicky nepřechází do lymfoidních orgánů, není fingolimodem ovlivněna. Vzestup počtu periferních lymfocytů je patrný během dnů po vysazení fingolimodu a typicky se normální počty obnoví během jednoho až dvou měsíců. Chronická léčba fingolimodem vede k mírnému poklesu počtu neutrofilů na přibližně 80 % výchozích hodnot. Monocyty nejsou fingolimodem ovlivněny.

Fingolimod způsobuje při zahájení léčby přechodný pokles srdeční frekvence a atrioventrikulárního převodu (viz body 4.4 a 4.8). Maximální pokles srdeční frekvence je pozorován během 6 hodin po dávce, z toho 70 % negativně chronotropního účinku se objeví během prvního dne. Při pokračujícím podávání se srdeční frekvence vrací k výchozím hodnotám do jednoho měsíce. Pokles srdeční frekvence vyvolaný fingolimodem může být zrušen parenterálními dávkami atropinu nebo isoprenalinu. Ukázalo se, že inhalační salmeterol má také mírný pozitivně chronotropní účinek. Při zahájení léčby fingolimodem je zvýšený výskyt předčasných atriálních kontrakcí, ale není zvýšená incidence fibrilace/flutteru síní ani ventrikulárních arytmií či ektopií. Léčba fingolimodem není spojena se snížením srdečního výdeje. Autonomní odpověď srdce, včetně diurnální variace srdeční frekvence a odpovědi na zátěž, není fingolimodem ovlivněna.

K účinku může částečně přispět S1P4, nejedná se však o hlavní receptor zodpovědný za lymfoidní depleci. Mechanismus účinku bradykardie a vazokonstrikce byly rovněž studovány *in vitro* na morčatech a izolované králičí aortě a koronární arterii. Závěr byl, že bradykardie může být primárně mediována aktivací inward-rectifying draslíkového kanálu nebo inward-rectifying K⁺ kanálu aktivovaného G-proteinem (IKACH/GIRK) a že vazokonstrikce se zdá být mediována Rho kinázou a mechanismem závislým na vápníku.

Léčba fingolimodem s jednotlivými nebo opakovanými dávkami 0,5 mg a 1,25 mg po dva týdny není spojena s detekovatelným vzestupem rezistence dýchacích cest měřené pomocí FEV₁ a usilovného expiračního průtoku (FEF) 25 - 75. Nicméně, jednotlivé dávky fingolimodu ≥ 5 mg (10násobek doporučené dávky) jsou spojeny se zvýšením rezistence dýchacích cest, závislým na dávce. Léčba fingolimodem s více dávkami 0,5; 1,25 nebo 5 mg není spojena se zhoršením oxygenace nebo desaturace kyslíku při zátěži nebo se zvýšením reaktivity dýchacích cest na metacholin. Pacienti léčení fingolimodem měli normální bronchodilatační reakci na inhalační beta-agonisty. Třetí klinické hodnocení zaměřené na stejnou populaci pacientů bylo dokončeno po registraci přípravku Gilenya.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Gilenya byla prokázána ve dvou studiích, které hodnotily denní užívání fingolimodu 0,5 mg a 1,25 mg u dospělých pacientů s relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy (RRRS). Obě studie zahrnovaly dospělé pacienty, u kterých došlo ke ≥ 2 relapsům v předchozích 2 letech nebo ≥ 1 relapsu během předchozího roku. Expanded Disability Status Score (EDSS) bylo mezi 0 a 5,5. Třetí studie zahrnující stejnou populaci dospělých pacientů byla dokončena po registraci přípravku Gilenya.

Studie D2301 (FREEDOMS) byla 2letá randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie III. fáze zahrnující 1 272 pacientů (n=425 na 0,5 mg, 429 na 1,25 mg, 418 na placebo). Střední hodnoty pro základní charakteristiku byly: věk 37 let, trvání nemoci 6,7 let a EDSS skóre 2,0. Konečné výsledky jsou uvedeny v tabulce 1. Ani v jednom hodnoceném parametru nebyly žádné významné rozdíly mezi dávkami 0,5 mg a 1,25 mg.

Tabulka 1 Studie D2301 (FREEDOMS): hlavní výsledky

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinické koncové parametry		
Roční nárůst počtu relapsů (primární cíl)	0,18**	0,40
Procento pacientů bez relapsu po 24 měsících	70 %**	46 %
Podíl pacientů s progresí disability perzistující po dobu 3 měsíců†	17 %	24 %
Míra rizika (95 % CI)	0,70 (0,52; 0,96)*	
MRI koncové parametry		
Medián (průměr) počtu nových nebo nově zvětšených T2 lézí během 24 měsíců	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Medián (průměr) počtu Gd-enhancujících lézí ve 24. měsíci	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Medián (průměr) změny objemu mozku v % během 24 měsíců	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progrese disability definovaná jako zvýšení EDSS o 1 stupeň, potvrzené po 3 měsících ** p<0,001, *p<0,05 v porovnání s placebem Všechny analýzy klinických koncových parametrů byly intent-to-treat. MRI analýzy používaly hodnotitelný soubor dat.		

Pacienti, kteří ukončili 24 měsíců základní studie FREEDOMS, mohli vstoupit do dávkově-zaslepeného prodloužení studie (D2301E1) a dostávat fingolimod. Celkem se účastnilo 920 pacientů (n=331 pokračovalo s dávkou 0,5 mg, 289 pokračovalo s dávkou 1,25 mg, 155 bylo převedeno z placeba na 0,5 mg a 145 převedeno z placeba na 1,25 mg). Po 12 měsících (měsíc 36) bylo ve studii stále 856 pacientů (93%). Mezi měsíci 24 a 36 byl roční nárůst výskytu relapsů (ARR) u pacientů s fingolimodem 0,5 mg v základní studii a pokračující s dávkou 0,5 mg 0,17 (0,21 v základní studii). ARR u pacientů převedených z placeba na fingolimod 0,5 mg činil 0,22 (0,42 v základní studii).

Srovnatelné výsledky byly pozorovány v opakované 2leté randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III s fingolimodem (D2309; FREEDOMS 2) u 1083 pacientů s relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy (n=358 s dávkou 0,5 mg, 370 s dávkou 1,25 mg, 355 na placebo). Střední hodnoty pro základní charakteristiku byly: věk 41 let, trvání nemoci 8,9 let, EDSS skóre 2,5.

Tabulka 2 Studie D2309 (FREEDOMS 2): hlavní výsledky

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Cíle hodnocení		
Roční nárůst počtu relapsů (primární cíl)	0,21**	0,40
Procento pacientů bez relapsů po 24 měsících	71,5%**	52,7%
Podíl s potvrzenou progresí disability po 3- měsících†	25%	29%
Míra rizika (95% CI)	0,83 (0,61; 1,12)	
MRI cíl		
Medián (průměr) počtu nových nebo zvětšených T2 lézí po uplynutí 24 měsíců	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Medián (průměr) počtu Gd-zvětšených lézí v měsíci 24	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Medián (průměr) % změn v objemu mozku po uplynutí 24 měsíců	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progrese disability je definována jako nárůst EDSS o 1 bod potvrzený po 3 měsících ** p<0,001 v porovnání s placebem Všechny analýzy klinických cílů byly „intent-to-treat“. MRI analýza používala vyhodnotitelný soubor dat.		

Studie D2302 (TRANSFORMS) byla jednoroční randomizovaná dvojitě zaslepená dvojitě matoucí studie III. fáze s aktivní kontrolou (interferon beta-1a), zahrnující 1 280 pacientů (n=429 na 0,5 mg, 420 na 1,25 mg, 431 na interferonu beta-1a, 30 µg podávaných intramuskulární injekcí jednou týdně). Sřední hodnoty pro základní charakteristiku byly: věk 36 let, trvání nemoci 5,9 let a EDSS skóre 2,0. Konečné výsledky jsou uvedeny v tabulce 3. Ani v jednom sledovaném parametru nebyly žádné významné rozdíly mezi dávkami 0,5 mg a 1,25 mg.

Tabulka 3 Studie D2302 (TRANSFORMS): hlavní výsledky

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta- 1a, 30 µg
Klinické koncové parametry		
Roční nárůst počtu relapsů (primární cíl)	0,16**	0,33
Procento pacientů bez relapsu po 12 měsících	83 %**	71 %
Podíl pacientů s progresí disability perzistující po dobu 3 měsíců†	6 %	8 %
Míra rizika (95 % CI)	0,71 (0,42, 1,21)	
MRI koncové parametry		
Medián (průměr) počtu nových nebo nově zvětšených T2 lézí během 12-ti měsíců	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Medián (průměr) počtu Gd-enhancujících lézí ve 12. měsíci	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Medián (průměr) změny objemu mozku v % během 12-ti měsíců	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (0,5)
† Progrese disability definovaná jako zvýšení EDSS o 1 stupeň, potvrzené po 3 měsících * p<0,01, ** p<0,001, v porovnání s interferonem beta-1a Všechny analýzy klinických koncových parametrů byly intent-to-treat. MRI analýzy používaly hodnotitelný soubor dat.		

Pacienti, kteří ukončili 12 měsíců základní studie TRANSFORMS mohli vstoupit do zaslepeného prodloužení studie (D2302E1) a dostávat fingolimod. Celkem se účastnilo 1030 pacientů, nicméně 3 z nich nebyli léčeni (n=356 pokračovalo s dávkou 0,5 mg, 330 pokračovalo s dávkou 1,25 mg, 167 bylo převedeno z interferonu beta-1a na 0,5 mg a 174 z interferonu beta-1a na 1.25 mg). Po 12 měsících (měsíc 24) bylo ve studii stále 882 pacientů (86%). Mezi měsíci 12 a 24 činil ARR u pacientů s fingolimodem 0,5 mg v základní studii a pokračující s dávkou 0,5 mg 0,20 (0,19 v základní studii). ARR u pacientů převedených z interferon beta-1a na fingolimod 0,5 mg činil 0,33 (0,48 v základní studii).

Poolované výsledky studií D2301 a D2302 ukázaly konzistentní a statisticky významné snížení ročního počtu relapsů ve srovnání s komparátory u podskupin definovaných na základě pohlaví, věku, předchozí terapie roztroušené sklerózy, aktivity onemocnění nebo výchozího skóre disability.

Další analýzy dat z klinických studií ukazují konzistentní účinky léčby u podskupin pacientů s vysoce aktivní formou relabující-remitentní roztroušené sklerózy.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost jednou denně podané dávky fingolimodu 0,25 mg nebo 0,5 mg (dávka volena podle tělesné hmotnosti a měření expozice) byly stanoveny u pediatrických pacientů ve věku 10 až <18 věku s relabující remitentní roztroušenou sklerózou.

Studie D2311 (PARADIGMS) byla dvojité zaslepená, dvojité maskovaná studie s aktivní kontrolou s proměnlivou délkou trvání až do 24 měsíců, s 215 pacienty 10 až <18 let věku (n=107 u fingolimodu, 108 u interferonu beta-1a 30 µg podávaných intramuskulární injekce jednou týdně).

Medián hodnot pro charakterizaci stavu před léčbou byl: věk 16 let, medián doby trvání choroby 1,5 roku a EDSS skóre 1,5. Většina pacientů byla ve stadiu 2 Tannerovy stupnice nebo vyšším (94,4%) a byla nad >40 kg (95,3%). Celkově, 180 (84 %) pacientů dokončilo základní část studie se studijní medikací (n=99 [92,5 %] fingolimod, 81 [75 %] s interferonem beta-1a). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4 Studie D2311 (PARADIGMS): hlavní výsledky

	Fingolimod 0,25 mg nebo 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 µg
Klinické koncové parametry	n=107	n=107 [#]
Roční nárůst počtu relapsů (primární cíl)	0,122**	0,675
Procento pacientů bez relapsu po 12 měsících	85,7**	38,8
MRI koncové parametry		
Roční nárůst počtu nových nebo nově zvětšených T2 lézí	n=106	n=102
Upravený průměr	4,393**	9,269
Počet Gd-enhancujících T1 lézí nascan až do měsíce 24	n=105	n=95
Upravený průměr	0,436**	1,282
Roční nárůst četnosti výskytu mozkové atrofie z hodnot před léčbou až do měsíce 24	n=96	n=89
Průměr nejmenších čtverců	-0,48*	-0,80
[#] Jeden pacient randomizovaný na interferon beta-1a intramuskulární injekce nebyl schopen spolknout dvojité maskovanou medikaci a studii nedokončil. Tento pacient nebyl zahrnut do kompletní analýzy a bezpečnostní sady. [*] p<0,05; ** p<0,001, v porovnání s interferonem beta-1a. Všechny analýzy klinických cílů byly součástí kompletního souboru testů.		

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetická data byla získána od zdravých dospělých dobrovolníků, dospělých pacientů po transplantaci ledvin a dospělých pacientů s roztroušenou sklerózou.

Farmakologicky aktivní metabolit zodpovědný za účinnost je fingolimod-fosfát.

Absorpce

Absorpce fingolimodu je pomalá ($t_{\max}$ 12 - 16 hodin) a extenzivní (≥ 85 %). Zjevná absolutní perorální biologická dostupnost je 93 % (95 % interval spolehlivosti: 79-111 %). Rovnovážný stav krevních koncentrací je dosažen během 1 až 2 měsíců při dávkování jednou denně a hladiny v rovnovážném stavu jsou přibližně 10krát vyšší než po iniciační dávce.

Příjem potravy neovlivňuje $C_{\max}$ ani expozici (AUC) fingolimodu. $C_{\max}$ fingolimod-fosfátu byla mírně snižena o 34 %, ale AUC nebyla změněna. Proto může být přípravek Gilenya užíván bez ohledu na jídlo (viz bod 4.2).

Distribuce

Fingolimod se významně distribuuje do erytrocytů, frakce v krevních buňkách je 86 %. Fingolimod-fosfát má menší uptake do krevních buněk <17 %. Fingolimod a fingolimod-fosfát jsou z velké míry vázány na bílkoviny (>99 %).

Fingolimod je významně distribuován do tkání těla s distribučním objemem kolem 1200 ± 260 litrů. Studie na čtyřech zdravých dobrovolnících, kteří dostali jednorázovou intravenózní dávku radioaktivně značeného analogu fingolimodu, demonstrovala, že fingolimod prostupuje do mozku. Ve studii s 13 pacienty mužského pohlaví s roztroušenou sklerózou, kteří dostávali dávku přípravku Gilenya 0,5 mg/den, bylo průměrné množství fingolimodu (a fingolimod-fosfátu) v ejakulátu v ustáleném stavu přibližně 10 000krát nižší než po podání dávky per os (0,5 mg).

Biotransformace

Fingolimod je transformován u lidí reverzibilní stereoselektivní fosforylací na farmakologicky aktivní (S)-enantiomer fingolimod-fosfátu. Fingolimod je eliminován oxidativní biotransformací katalyzovanou především prostřednictvím CYP4F2 a možná též dalších izoenzymů a následně degradací podobnou degradací mastných kyselin na inaktivní metabolity. Byla rovněž pozorována tvorba farmakologicky neaktivních nepolárních ceramidových analogů fingolimodu. Hlavní enzym účastnící se metabolismu fingolimodu je částečně identifikován. Je to buď CYP4F2 nebo CYP3A4.

Po jednotlivém perorálním podání [^{14}C] značeného fingolimodu jsou hlavní složky v krvi související s fingolimodem, hodnoceno dle jejich příspěvku k celkové AUC radioaktivně značených složek po 34 dnech po dávce, samotný fingolimod (23 %), fingolimod-fosfát (10 %) a neaktivní metabolity (M3 metabolit – karboxylová kyselina [8 %], M29 ceramidový metabolit [9 %] a M30 ceramidový metabolit [7 %]).

Eliminace

Krevní clearance fingolimodu je $6,3 \pm 2,3$ l/h a průměrný zdánlivý terminální poločas ($t_{1/2}$) je 6 - 9 dní. Krevní hladiny fingolimodu a fingolimod-fosfátu klesají v terminální fázi paralelně, což vede k podobným poločasům u obou.

Po perorálním podání je asi 81 % dávky pomalu vyloučeno močí jako neaktivní metabolity. Fingolimod a fingolimod-fosfát nejsou vylučovány nezměněny v moči, ale jsou významnou složkou ve stolici, každý v množstvích představujících méně než 2,5 % dávky. Po 34 dnech je vyloučeno 89 % podané dávky.

Linearita

Koncentrace fingolimodu a fingolimod-fosfátu se po podání několika denních dávek 0,5 mg nebo 1,25 mg zvyšují zjevně proporcionálně k dávce.

Charakteristiky specifických skupin pacientů

Farmakokinetika fingolimodu a fingolimod-fosfátu se neliší u mužů a žen, u pacientů různého etnického původu ani u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin.

U jedinců s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A, B a C) nebyla pozorována žádná změna v $C_{\max}$ fingolimodu, ale AUC fingolimodu byla zvýšena o 12 %, 44 % a 103 %, podle uvedeného pořadí. U pacientů se těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) byla snížena $C_{\max}$ fingolimod fosfátu o 22 % a AUC nebyla podstatně změněna. Farmakokinetika fingolimod-fosfátu nebyla hodnocena u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. Zdánlivý poločas eliminace fingolimodu zůstává nezměněn u jedinců s lehkou poruchou funkce jater, ale je prodloužen asi o 50 % u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater.

Fingolimod nesmí užívat pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) (viz bod 4.3). Fingolimod je třeba podávat s opatrností u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Klinická zkušenost a informace o farmakokinetice u pacientů starších 65 let jsou omezené. Přípravek Gilenya má být u pacientů ve věku 65 let a více používán s opatrností (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů (10 let věku a starších) rostly koncentrace fingolimod-fosfátu v rozmezí dávek 0,25 mg a 0,5 mg zjevně proporcionálně k dávce.

Koncentrace fingolimod-fosfátu v rovnovážném stavu je po podání denní dávky 0,25 mg nebo 0,5 mg fingolimodu pediatrickým pacientům (10 let věku a starších) přibližně o 25 % nižší v porovnání s koncentrací u dospělých pacientů léčených 0,5 mg fingolimodu jednou denně.

Údaje o pediatrických pacientech do 10 let věku nejsou k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinický bezpečnostní profil fingolimodu byl hodnocen na myších, potkanech, psech a opicích. Hlavní cílové orgány u několika druhů byly lymfoidní systém (lymfopenie a lymfoidní atrofie), plíce (zvýšená hmotnost, hypertrofie hladkých svalů na bronchioalveolárním spojení) a srdce (negativně chronotropní účinek, zvýšení krevního tlaku, perivaskulární změny a myokardiální degenerace); u potkanů pak krevní cévy (vaskulopatie) pouze při dávkách 0,15 mg/kg a vyšších ve 2leté studii, představující přibližně 4násobnou hranici na základě systémové expozice (AUC) u lidí při denní dávce 0,5 mg.

Ve 2leté biologické studii na potkanech nebyly pozorovány žádné známky kancerogenity při perorálních dávkách fingolimodu až do maximální tolerované dávky 2,5 mg/kg, což představuje přibližně 50násobnou rezervu ve srovnání s lidskou systémovou expozicí (AUC) při 0,5 mg dávce. Nicméně ve 2leté studii na myších byla pozorována zvýšená incidence maligního lymfomu při dávkách 0,25 mg/kg a více, což představuje přibližně 6násobnou rezervu ve srovnání s lidskou systémovou expozicí (AUC) při denní dávce 0,5 mg.

Fingolimod nebyl ve studiích na zvířatech ani mutagenní, ani klastogenní.

Fingolimod nemá žádný vliv na počet spermií nebo jejich motilitu či na fertilitu u samců a samic potkanů až do nejvyšší testované dávky (10 mg/kg), což představuje přibližně 150násobnou rezervu ve srovnání s lidskou systémovou expozicí (AUC) při denní dávce 0,5 mg.

Fingolimod byl u potkanů teratogenní při dávkách 0,1 mg/kg a vyšších. Léková expozice u potkanů při této dávce byla podobná expozici u pacientů při terapeutické dávce (0,5 mg). Nejčastější fetální viscerální malformace zahrnovaly perzistující truncus arteriosus a defekt komorového septa. Teratogenní potenciál u králíků nemůže být zcela vyhodnocen, avšak byla pozorována zvýšená embryo-fetální mortalita při dávkách 1,5 mg/kg a vyšších a snížení životaschopnosti plodů stejně jako retardace fetálního růstu při dávkách 5 mg/kg. Léková expozice u králíků při těchto dávkách byla podobná expozici u pacientů.

U potkanů bylo sníženo přežívání potomků v generaci F1 v časném poporodním období při dávkách, které nevedly k mateřské toxicitě. Nicméně tělesná hmotnost v generaci F1, její rozvoj, chování ani plodnost nebyly léčbou fingolimodem ovlivněny.

Fingolimod byl u léčených zvířat během laktace vylučován do mateřského mléka v koncentracích 2 - 3krát vyšších, než jsou koncentrace v plazmě matky. Fingolimod a jeho metabolity přechází placentární bariéru u březích králíků.

Studie na mladých zvířatech

Výsledky dvou studií toxicity na mladých potkanech ukázaly mírný vliv na neurobehaviorální odpověď, opožděné pohlavní dozrávání a sníženou imunitní odpověď na opakovanou stimulaci keyhole limpet haemocyaninem (KLH), která nebyla považována za nežádoucí. Celkově byly s léčbou související vlivy fingolimodu na mladá zvířata srovnatelné s těmi pozorovanými u dospělých zvířat po podobných dávkách, s výjimkou změn kostní minerální denzity a neurobehaviorálních poruch (snížená odezva na sluchové podněty) pozorované u mladých zvířat při dávkách 1,5 mg/kg a vyšších a nepřítomnost hypertrofie hladké svaloviny v plicích mladých potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Gilenya 0,25 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

mannitol
hypromelosa
hydroxypropylbetadex
magnesium-stearát

Tobolka

želatina
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)

Potiskový inkoust

šelak (E904)
černý oxid železitý (E172)
propylenglykol (E1520)
koncentrovaný roztok amoniaku (E527)

Gilenya 0,5 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

mannitol

magnesium-stearát

Tobolka

Želatina

oxid titaničitý (E171)

žlutý oxid železitý (E172)

Potiskový inkoust

šelak (E904)

bezvodý ethanol

isopropylalkohol

butanol

propylenglykol (E1520)

čištěná voda

koncentrovaný roztok amoniaku (E527)

hydroxid draselný

černý oxid železitý (E172)

žlutý oxid železitý (E172)

oxid titaničitý (E171)

dimetikon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Gilenya 0,25 mg tvrdé tobolky

18 měsíců

Gilenya 0,5 mg tvrdé tobolky

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Gilenya 0,25 mg tvrdé tobolky

PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 28 tvrdých tobolek.
PVC/PVDC/ Al blistry v balení obsahujícím 7x 1 tvrdou tobolku.

Gilenya 0,5 mg tvrdé tobolky

PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 7, 28 nebo 98 tvrdých tobolek nebo vícečetné balení obsahující 84 (3 balení po 28) tvrdých tobolek.
PVC/PVDC/Al perforované jednodávkové blistry v balení obsahujícím 7×1 tvrdou tobolku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Gilenya 0,25 mg tvrdé tobolky

EU/1/11/677/007-008

Gilenya 0,5 mg tvrdé tobolky

EU/1/11/677/001-006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. března 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 23. listopadu 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku GILENYA na trh v každém členském státě se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout s národním lékovým úřadem (NCA) na obsahu a formátu edukačního programu, včetně způsobu komunikace, způsobu distribuce a dalších aspektech programu.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě (MS), kde bude přípravek GILENYA uveden na trh, budou mít všichni lékaři, kteří budou přípravek GILENYA předepisovat, k dispozici aktualizovaný balíček informací pro lékaře, obsahující:

1. Souhrn údajů o přípravku (SmPC);
2. Lékařský kontrolní seznam pro dospělé a pediatrické pacienty před předepsáním přípravku GILENYA, včetně informace o těhotenském registru.
3. Pacientskou/rodičovskou/opatrovnickou příručku, kterou je nutné poskytnout všem pacientům, jejich rodičům (nebo právním zástupcům) a opatrovníkům.
4. Těhotenskou pacientskou připomínkovou kartu, kterou je nutné poskytnout všem pacientkám, jejich rodičům (nebo právním zástupcům) a opatrovníkům, pokud je to zapotřebí.

Lékařský kontrolní seznam

Lékařský kontrolní seznam musí obsahovat následující hlavní sdělení:

- Požadavky na monitoring při zahájení léčby
Před podáním první dávky
 - o Před podáním první dávky přípravku GILENYA proveďte základní EKG vyšetření;
 - o Před podáním první dávky přípravku GILENYA změřte krevní tlak;
 - o Před zahájením léčby (během 6 měsíců) proveďte test jaterních funkcí;
 - o U pacientů s diabetem mellitem nebo uveitidou v anamnéze zařídte před zahájením léčby přípravkem GILENYA oftalmologické vyšetření.
 - o Před zahájením léčby musí být k dispozici potvrzený negativní těhotenský test.
Do 6 hodin od podání první dávky
 - o Po první dávce přípravku GILENYA monitorujte pacienta po dobu 6 hodin s ohledem na subjektivní a objektivní příznaky bradykardie, včetně měření srdeční frekvence a krevního tlaku každou hodinu. Je doporučeno kontinuální monitorování EKG (v reálném čase);
 - o Proveďte EKG vyšetření na konci 6hodinového monitoringu.
Více než 6 až 8 hodin od podání první dávky
 - o Pokud je po 6 hodinách srdeční frekvence nejnižší od podání první dávky, je nutné monitorování srdeční frekvence prodloužit nejméně o 2 hodiny a do doby, dokud se srdeční frekvence opět nezvýší.
- Doporučení pro opakované zahájení léčby přípravkem GILENYA po přerušení léčby:
Je doporučeno totéž monitorování jako po podání první dávky při zahájení léčby, pokud je léčba přerušena:
 - o na 1 den nebo více během prvních 2 týdnů léčby;
 - o na více než 7 dní během 3. a 4. týdne léčby,
 - o na více než 2 týdny po jednom měsíci léčby.
- Doporučení pro monitoring přes noc po první dávce (nebo pokud je při opakovaném zahájení léčby nutné monitorování jako po podání první dávky):
 - o Prodlužte monitorování srdeční frekvence na monitorování přes noc ve zdravotnickém zařízení a do úpravy stavu u pacientů vyžadujících farmakologickou intervenci během monitorování po zahájení/opakovaném zahájení léčby. Opakujte monitorování jako po první dávce po podání druhé dávky přípravku GILENYA;
 - o Prodlužte monitorování srdeční frekvence na monitorování přes noc ve zdravotnickém zařízení a do úpravy stavu u pacientů:
 - pokud se v kteroukoliv dobu objeví AV blok třetího stupně;
 - pokud po 6 hodinách:
 - a. je srdeční frekvence nižší než 45 tepů za minutu, nižší než 55 tepů za minutu u pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších, nebo nižší než 60 tepů za minutu u pediatrických pacientů ve věku 10-12 let;
 - b. nastoupí AV blok druhého nebo vyššího stupně;
 - c. je QTc interval ≥ 500 ms.

- Přípravek GILENYA je kontraindikován u pacientů:
 - se známým syndromem imunodeficience;
 - se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, včetně imunokompromitovaných pacientů (včetně pacientů již užívajících imunosupresiva nebo pacientů imunokompromitovaných předchozí léčbou);
 - s těžkými aktivními infekcemi, aktivními chronickými infekcemi (hepatitida, tuberkulóza);
 - se známými aktivními malignitami;
 - s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C);
 - s infarktem myokardu (MI), nestabilní anginou pectoris, cévní mozkovou příhodou/přechodnou ischemickou atakou (TIA), dekompenzovaným srdečním selháním (vyžadujícím hospitalizaci), nebo srdečním selháním třídy III/IV podle New York Heart Association (NYHA) v předchozích 6 měsících;
 - se závažnými srdečními arytmiemi vyžadujícími léčbu antiarytmiky třídy Ia nebo III;
 - s atrioventrikulárním (AV) blokem druhého stupně typu Mobitz II or AV blokem třetího stupně nebo sick-sinus syndromem, pokud pacient nemá kardiostimulátor;
 - s QTc intervalem před léčbou ≥ 500 ms;
 - těhotných žen a žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci;
 - s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku.
- Přípravek GILENYA se nedoporučuje u pacientů s:
 - sino-atriálním srdečním blokem;
 - prodloužením QTc intervalu >470 ms (dospělé ženy), QTc >460 ms (děti ženského pohlaví) nebo >450 ms (muži a děti mužského pohlaví);
 - srdeční zástavou v anamnéze;
 - těžkou spánkovou apnoe;
 - symptomatickou bradykardií v anamnéze;
 - rekurentní synkopou v anamnéze;
 - dekompenzovanou hypertenzí.

Pokud se uvažuje o léčbě přípravkem GILENYA, musí u těchto pacientů očekávaný prospěch převážet možná rizika a je nezbytná konzultace s kardiologem kvůli určení vhodného způsobu monitorování, doporučuje se přinejmenším prodloužené monitorování přes noc.

- Přípravek GILENYA se nedoporučuje u pacientů užívajících současně přípravky zpomalující srdeční akci. Pokud se u těchto pacientů uvažuje o léčbě přípravkem GILENYA, musí očekávaný prospěch převážet možná rizika a je nutná konzultace s kardiologem ohledně převedení na přípravky nezpomalující srdeční akci, nebo pokud to není možné, kvůli určení vhodného způsobu monitorování. Doporučuje se přinejmenším prodloužené monitorování přes noc.
- Přípravek GILENYA snižuje množství lymfocytů v periferní krvi. Počet periferních lymfocytů v krvi pacienta (CBC) je nutné zkontrolovat u všech pacientů před zahájením léčby (během 6 měsíců nebo po ukončení předchozí léčby) a dále sledovat v průběhu léčby přípravkem GILENYA. Léčbu je nutné přerušit, pokud je potvrzen počet lymfocytů $<0,2 \times 10^9/l$. Po znovuzahájení léčby přípravkem Gilenya po přerušení je schválená dávka 0,5 mg jednou denně (nebo 0,25 mg jednou denně u pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších s tělesnou hmotností ≤ 40 kg). Jiné dávkovací režimy nebyly schváleny.
- Přípravek GILENYA má imunosupresivní účinky, což pro pacienty znamená riziko infekcí, včetně oportunních, které mohou být fatální a zvyšuje riziko rozvoje lymfomů (včetně mycosis fungoides) a jiných malignit, zejména kožních. Monitoring musí zahrnovat ostražitost ohledně výskytu jak kožních malignit, tak mycosis fungoides. Lékaři musí pečlivě sledovat pacienty, zejména ty s konkurentními chorobami nebo známými faktory jako předchozí imunosupresivní léčba. Pokud je podezření na riziko, musí lékař na základě hodnocení každého případu zvážit přerušování léčby.

- U pacientů s těžkou aktivní infekcí je nutné se zahájením léčby vyčkat do uzdravení. Během závažných infekcí má být zváženo přerušení léčby. Antineoplastické, imunomodulační nebo imunosupresivní přípravky nemají být podávány současně vzhledem k riziku aditivních účinků na imunitní systém. Ze stejného důvodu, je nutné důkladně zvážit rozhodnutí o déletrvající současné léčbě kortikosteroidy.
- Doporučuje se opatrnost kvůli karcinomu bazálních buněk a jiným kožním neoplazmatům včetně maligního melanomu, skvamózního buněčného karcinomu, Kaposiho sarkomu a karcinomu z Merkelových buněk, s vyhodnocením stavu pokožky před zahájením léčby a následně každých 6 až 12 měsíců za současného zvážení klinického stavu. Pokud jsou zjištěny podezřelé kožní léze, je nutné pacienta odeslat na kontrolu k dermatologovi. Je nutné varovat pacienty před expozicí slunečnímu světlu bez ochranných prostředků. Tito pacienti nesmí podstoupit současnou fototerapii UV-B světlem nebo PUVA fotochemoterapii.
- Nutnost poučit pacienta, aby neprodleně hlásil známky a příznaky infekcí svému předepisujícímu lékaři během léčby přípravkem GILENYA a až dva měsíce po jejím skončení.
 - U pacientů se známkami a příznaky odpovídajícími kryptokokové meningitidě musí být neprodleně vyhodnocena diagnóza a pokud se potvrdí, je nutné neprodleně zahájit vhodnou léčbu.
Případy kryptokokové meningitidy (některé fatální) byly hlášeny po přibližně 2-3 letech léčby, ačkoliv přesný vztah k délce trvání léčby není znám.
 - Lékaři musí být obezřetní ohledně klinických příznaků nebo MRI nálezů naznačujících PML. Při podezření na PML musí být léčba přípravkem GILENYA přerušena do vyloučení PML.
Případy PML se objevily přibližně po 2-3 letech léčby v monoterapii, ačkoliv přesný vztah k délce trvání léčby není znám.
- Specifická doporučení týkající se vakcinace pacientů zahajujících léčbu přípravkem GILENYA. Zkontrolujte stav protilátek proti viru varicella zoster (VZV) u pacientů bez zdravotnickým pracovníkem potvrzené anamnézy dětských neštovic nebo zdokumentované úplné vakcinace proti varicelle. Pokud je kontrola negativní, doporučuje se kompletní vakcinace varicella vakcínou a zahájení léčby je nutné odložit o 1 měsíc kvůli nástupu plného účinku vakcinace.
- Po uvedení na trh byly v souvislosti s léčbou fingolimodem hlášeny infekce humánním papilomavirem (HPV), včetně papilomu, dysplazie, tvorby bradavic a karcinomu souvisejícího s HPV. Doporučuje screening na novotvary, včetně PAP testu, a vakcinaci proti novotvarům souvisejícím s HPV dle standardních postupů.
- Je nutné zvážit komplexní oftalmologické vyšetření:
 - 3-4 měsíce po zahájení léčby přípravkem Gilenya kvůli včasnému zachycení poškození zraku způsobeného lékem vyvolaným makulárním edémem;
 - během léčby přípravkem GILENYA u pacientů s diabetem mellitem nebo s anamnézou uveitidy.

- Přípravek GILENYA je teratogenní. Přípravek je kontraindikován u žen ve fertilním věku (včetně dospívajících dívek), které nepoužívají spolehlivou antikoncepci a u těhotných žen.
 - o Před zahájením léčby musí být k dispozici potvrzený negativní výsledek těhotenského testu, a test má být ve vhodných intervalech opakován.
 - o Ženy ve fertilním věku, včetně dospívajících dívek, jejich rodiče (nebo právní zástupci) a opatrovníci musí být poučeni před zahájením léčby a pravidelně poté o závažném riziku užívání přípravku GILENYA pro plod, prostřednictvím těhotenské patientské připomínkové karty.
 - o Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem GILENYA a dva měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.
 - o Během léčby ženy nesmí otěhotnět. Pokud pacientka otěhotní během léčby, přípravek GILENYA musí být vysazen. V případě ukončení léčby přípravkem GILENYA z důvodu těhotenství nebo plánovaného těhotenství je nutné mít na paměti možnost návratu aktivity onemocnění. Lékař poskytne poradenství ohledně rizika škodlivých účinků na plod spojených s léčbou přípravkem GILENYA a mají být provedena ultrasonografická vyšetření.
 - o Léčba přípravkem GILENYA musí být vysazena 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím.
 - o Lékařům se doporučuje, aby zařazovali těhotné pacientky do těhotenského registru přípravku GILENYA, případně se těhotné ženy mohou registrovat samy.
- Je nutné kontrolovat jaterní funkce v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci léčby přípravkem GILENYA a pravidelně poté; je nutné podávat schválenou dávku 0,5 mg jednou denně (nebo 0,25 mg jednou denně u pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších s tělesnou hmotností ≤ 40 kg). Jiné dávkovací režimy nebyly schváleny.
- Po uvedení na trh byly u některých pacientů vzácně hlášeny případy závažné exacerbace onemocnění po přerušení léčby přípravkem GILENYA. Je nutné zvážit možnost opětovného vzplanutí výjimečně vysoké aktivity onemocnění.
- Byly hlášeny případy křečí, včetně status epilepticus. Lékaři musí být ohledně křečí obezřetní, a to zejména u pacientů s predisponujícím onemocněním nebo při epilepsii v předchozí nebo rodinné anamnéze.
- Lékař musí u každého pacienta každoročně zhodnotit přínos přípravku GILENYA v porovnání s rizikem, zejména u pediatrických pacientů.
- Lékař musí pacientovi/rodičům/opatrovníkům poskytnout patientskou/rodičovskou/opatrovníckou příručku a těhotenskou patientskou připomínkovou kartu.

Bezpečnostní profil u pediatrické populace je podobný jako u dospělých, a proto se zvláštní upozornění a opatření pro použití u dospělých týkají i pediatrických pacientů.

Zejména u pediatrických pacientů musí lékař též:

- Posoudit stadium tělesného vývoje dle Tannerovy stupnice a v souladu se standardní péčí zjistit tělesnou výšku a hmotnost;
- Provést kardiovaskulární monitoring;
- Učinit příslušná opatření při prvním podání dávky/při převodu pacienta z dávky 0,25 mg na 0,5 mg denně, vzhledem k možné bradyarytmii;
- Monitorovat u pacienta známky a příznaky deprese a úzkosti;
- Zdůraznit pacientovi nutnost compliance a riziko nesprávného užívání, zejména přerušení léčby a důležitost opakování kardiovaskulárního monitorování;
- Zdůraznit imunosupresivní účinky přípravku GILENYA;
- Zvážit kompletní vakcinaci před zahájením užívání přípravku GILENYA;
- Poskytnout návod k monitoringu křečí.

Pacientská/rodičovská/opatrovnická příručka

Příručka pro pacienta/rodiče/opatrovníky musí obsahovat následující hlavní sdělení:

- Co je přípravek GILENYA a jak účinkuje;
- Co je roztroušení skleróza;
- Pacienti si musí před zahájením léčby důkladně přečíst příbalovou informaci a ponechat si ji pro případ, že si ji budou během léčby potřebovat přečíst znovu;
- Důležitost hlášení nežádoucích účinků;
- Pacienti musí mít provedeno základní EKG vyšetření a měření krevního tlaku před podáním první dávky přípravku GILENYA;
- Bude sledována srdeční frekvence po dobu 6 hodin nebo déle od podání první dávky přípravku GILENYA, včetně měření srdeční frekvence a krevního tlaku každou hodinu. Během prvních 6 hodin může být EKG pacientů monitorováno kontinuálně. Bude nutné provést EKG vyšetření po 6 hodinách a za jistých okolností může sledování vyžadovat pobyt ve zdravotnickém zařízení přes noc;
- Pacienti musí informovat lékaře v případě přerušení léčby, protože v závislosti na délce přerušení a době od zahájení léčby přípravkem GILENYA může být nutné opakovat monitorování jako po podání první dávky;
- Pacienti musí hlásit neprodleně známky nízké srdeční frekvence (jako jsou závratě, točení hlavy, nauzea nebo bušení srdce) po první dávce přípravku GILENYA;
- Podávání přípravku GILENYA se nedoporučuje u pacientů s chorobami srdce nebo u pacientů, kteří současně užívají léky snižující srdeční frekvenci a pacienti musí při návštěvě informovat kteréhokoli lékaře, že jsou léčeni přípravkem GILENYA;
- Seznam známek a příznaků infekcí, které musí být neprodleně sděleny předepisujícímu lékaři během léčby přípravkem GILENYA a až dva měsíce po jejím ukončení;
- Předepisující lékař zhodnotí potřebu podstoupit screening na novotvary, včetně Pap testu, a vakcinaci proti karcinomu souvisejícímu s HPV na základě standardních léčebných postupů;
- Pacienti musí neprodleně hlásit známky zhoršení zraku svému předepisujícímu lékaři během léčby přípravkem GILENYA a až dva měsíce po jejím skončení;
- Přípravek GILENYA je teratogenní. Ženy, které by mohly otěhotnět, včetně dospívajících dívek mají:
 - o být lékařem před zahájením léčby a pravidelně poté poučeny o závažném riziku užívání přípravku GILENYA pro plod a o kontraindikaci u těhotných žen a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, k čemuž je určena těhotenská pacientská připomínková karta;
 - o mít před zahájením léčby přípravkem GILENYA negativní těhotenský test;
 - o používat spolehlivou antikoncepci během léčby přípravkem GILENYA a až dva měsíce po jejím skončení;
 - o neprodleně hlásit svému předepisujícímu lékaři těhotenství (plánované nebo neplánované) během léčby přípravkem GILENYA a až dva měsíce po jejím skončení;

- Nutnost provedení testu jaterních funkcí před zahájením léčby přípravkem GILENYA a dále v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci léčby a pravidelně poté;
- U pacientů s roztroušenou sklerózou léčených přípravkem GILENYA byly hlášeny kožní novotvary. Pacienti musí neprodleně informovat lékaře, pokud zpozorují na pokožce jakékoli uzlíky (např. uzlíky s perleťově lesklým povrchem), skvrny nebo týdny se nehojící rány. Příznaky kožních nádorů mohou zahrnovat abnormální růst nebo změny kožní tkáně (např. neobvyklé mateřské znaménko) se změnou barvy, tvaru nebo velikosti v průběhu času;
- Mohou se objevit křeče. Je nutné informovat lékaře o předchozí nebo rodinné anamnéze epilepsie;
- Přerušování léčby přípravkem GILENYA může vyvolat návrat aktivní choroby. Předepisující lékař rozhodne, zda a jak musí být pacient sledován po ukončení užívání přípravku GILENYA.

Specificky u pediatrických pacientů

Je nutné zvážit následující:

- Lékař musí posoudit stadium tělesného vývoje dle Tannerovy stupnice a v souladu se standardní péčí zjistit tělesnou výšku a hmotnost;
- Je nutné učinit příslušná opatření při prvním podání dávky přípravku GILENYA a při převodu pacienta z dávky 0,25 mg na 0,5 mg denně;
- Je známo, že se v populaci s roztroušenou sklerózou vyskytují se zvýšenou frekvencí deprese a úzkost a že byly též hlášeny u pediatrických pacientů léčených přípravkem GILENYA;
- Postup při kardiiovaskulárním monitoringu;
- Zdůraznit pacientovi nutnost compliance a riziko nesprávného užívání, zejména přerušování léčby a důležitost opakování kardiiovaskulárního monitorování;
- Známky a příznaky infekce;
- Poskytnout návod k monitoringu křečí.

Těhotenská patientská připomínková karta

Těhotenská patientská připomínková karta má obsahovat následující klíčová sdělení:

- Přípravek GILENYA je kontraindikován v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.
- Lékař poskytne před zahájením léčby a následně pravidelně poučení o teratogenním riziku přípravku GILENYA a požadovaných opatřeních k minimalizaci tohoto rizika.
- Patientky musí během léčby přípravkem GILENYA používat spolehlivou antikoncepci.
- Před zahájením léčby musí být proveden těhotenský test a negativní výsledek potvrzen lékařem. Test musí být opakován ve vhodných intervalech.
- Patientky budou informovány jejich lékařem o potřebě spolehlivé antikoncepce během léčby a po dobu 2 měsíců od jejího ukončení.
- Lékař poskytne poradenství v případě otěhotnění a vyhodnotí výsledek těhotenství.
- Během léčby nesmí žena otěhotnět. Pokud žena otěhotní nebo plánuje otěhotnět, přípravek GILENYA musí být vysazen.
- Patientky mají neprodleně informovat svého lékaře, pokud se po vysazení přípravku GILENYA zhorší roztroušená skleróza.
- Ženám exponovaným přípravku GILENYA během těhotenství se doporučuje vstoupit do těhotenského registru, který monitoruje výsledky těhotenství.
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Provedení prospektivní kohortní studie podle protokolu schváleného CHMP, hodnotící výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků u pacientů s relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy.	Závěrečná zpráva do 15. prosince 2020

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

GILENYA 0,25 mg tvrdé tobolky
fingolimodum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje fingolimodum 0,25 mg (ve formě hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Tobolky polykejte celé

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/677/008

28 tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

GILENYA 0,25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

GILENYA 0,25 mg tvrdé tobolky
fingolimodum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje fingolimodum 0,25 mg (ve formě hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

7 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Tobolky polykejte celé

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/677/007

7 x 1 tvrdá tobolka

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

GILENYA 0,25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

GILENYA 0,25 mg tvrdé tobolky
fingolimodum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GILENYA 0,25 mg tvrdé tobolky
fingolimodum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky
fingolimodum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje fingolimodum 0,5 mg (ve formě hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 tvrdých tobolek
98 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Tobolky polykejte celé

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/677/005 28 tobolek

EU/1/11/677/006 98 tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

GILENYA 0,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ - KALENDÁŘNÍ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky
fingolimodum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje fingolimodum 0,5 mg (ve formě hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

7 tvrdých tobolek
28 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tobolky polykejte celé

Pro otevření: Zatlačte na štítek 1 a pak zatáhněte za štítek 2.

Týden
Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/677/002

7 tobolek

EU/1/11/677/003

28 tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

GILENYA 0,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO KALENDÁŘNÍ BALENÍ (S BLUE BOXEM)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky
fingolimodum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje fingolimodum 0,5 mg (ve formě hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 84 (3 balení po 28) tvrdých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Tobolky polykejte celé

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/677/004 84 tobolek (3 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

GILENYA 0,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**PROSTŘEDNÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO KALENDÁŘNÍ BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky
fingolimodum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje fingolimodum 0,5 mg (ve formě hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 tvrdých tobolek. Součást vícečetného balení. Samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Tobolky polykejte celé

Pro otevření: Zatlačte na štítek 1 a pak zatáhněte za štítek 2.

Týden
Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/677/004

84 tobolek (3 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

GILENYA 0,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky
fingolimodum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje fingolimodum 0,5 mg (ve formě hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

7 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Tobolky polykejte celé

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/677/001

7 x 1 tvrdá tobolka

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

GILENYA 0,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky
fingolimodum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY PRO KALENDÁŘNÍ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GILENYA 0,5 mg

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

3. POUŽITELNOST

4. ČÍSLO ŠARŽE

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky
fingolimodum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Gilenya 0,25 mg tvrdé tobolky

Gilenya 0,5 mg tvrdé tobolky

fingolimodum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Gilenya a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Gilenya užívat
3. Jak se přípravek Gilenya užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Gilenya uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Gilenya a k čemu se používá

Co je přípravek Gilenya

Léčivou látkou přípravku Gilenya je fingolimod.

K čemu se přípravek Gilenya používá

Přípravek Gilenya se používá k léčbě relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy (RS) u dospělých pacientů a dětí a dospívajících (ve věku 10 let a starších), přesněji:

- U pacientů, kteří neodpovídají na jinou léčbu RS.
- nebo
- U pacientů, u kterých se rychle rozvine těžká forma RS.

Přípravek Gilenya RS nevyлéčí, ale pomáhá snížit počet relapsů a zpomalit postup pohybového omezení způsobeného RS.

Co je roztroušená skleróza

RS je chronické onemocnění, které postihuje centrální nervový systém (CNS), sestávající z mozku a míchy. Při RS zánět ničí ochranné obaly (zvané myelin) okolo nervů v CNS a brání tak nervům správně pracovat. Tomu se říká demyelinizace.

Relabující-remitentní RS je charakterizována opakovanými záchvaty (relapsy) příznaků nervového systému, které odráží zánět v CNS. Příznaky se liší mezi pacienty, ale typicky zahrnují potíže s chůzí, necitlivost, problémy se zrakem nebo poruchu rovnováhy. Příznaky relapsu mohou vymizet úplně, když relaps skončí, ale některé potíže mohou přetrvávat.

Jak přípravek Gilenya účinkuje

Přípravek Gilenya pomáhá chránit proti útokům imunitního systému na CNS snižováním schopnosti některých bílých krvinek (lymfocytů) volně se pohybovat v těle a zabráněním jejich průniku do mozku a míchy. Tím se omezuje poškození nervů způsobené RS. Přípravek Gilenya rovněž tlumí některé imunitní reakce Vašeho těla.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Gilenya užívat

Neužívejte přípravek Gilenya

- jestliže máte **sníženou imunitní odpověď** (v důsledku syndromu imunodeficiency, onemocnění nebo užívání léků, které tlumí imunitní systém).
- jestliže máte **těžkou aktivní infekci nebo aktivní chronickou infekci** jako je například hepatitida nebo tuberkulóza.
- jestliže máte **aktivní nádorové onemocnění**.
- jestliže máte **závažné jaterní problémy**.
- **jestliže jste měl(a) během posledních 6 měsíců srdeční příhodu, anginu pectoris, mozkovou mrtvici nebo varovné příznaky mozkové mrtvice nebo určitý typ srdečního selhání.**
- jestliže trpíte určitým typem **nepravidelné nebo abnormální srdeční činnosti** (arytmie), včetně pacientů, u nichž se před zahájením léčby přípravkem Gilenya objeví na elektrokardiogramu (EKG) prodloužení QT intervalu.
- **jestliže užíváte nebo jste nedávno užíval(a) léky na nepravidelnou srdeční činnost**, jako jsou chinidin, disopyramid, amiodaron nebo sotalol.
- **jestliže jste těhotná nebo můžete otěhotnět a nepoužíváte účinnou antikoncepci.**
- **jestliže jste alergický(á) na fingolimod nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku** (uvedenou v bodě 6).

Pokud se Vás tyto případy týkají, **informujte svého lékaře a přípravek Gilenya neužívejte.**

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Gilenya se poraďte se svým lékařem:

- **jestliže máte závažné problémy s dýcháním během spánku (těžká spánková apnoe).**
- **jestliže Vám bylo řečeno, že máte abnormální elektrokardiogram.**
- **jestliže trpíte příznaky nízké srdeční frekvence (jako jsou závratě, pocit na zvracení nebo bušení srdce).**
- **jestliže užíváte nebo jste nedávno užíval(a) léky, které zpomalují srdeční frekvenci** (jako betablokátory, verapamil, diltiazem nebo ivabradin, digoxin, anticholinesterázy nebo pilokarpin).
- **jestliže jste v minulosti někdy náhle ztratil(a) vědomí nebo jste se cítil(a) na omdlení (synkopa).**
- **jestliže plánujete nechat se očkovat.**
- **jestliže jste nikdy neměl(a) plané neštovice.**
- **jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) poruchami zraku** nebo jinými známkami otoku centrální zrakové oblasti (žlutá skvrna) na očním pozadí (stav zvaný makulární otok, viz níže), zánětem nebo infekcí oka (uveitida) **nebo jestliže máte diabetes - cukrovku** (která může způsobovat zrakové potíže).
- **jestliže trpíte jaterními problémy.**
- **jestliže máte vysoký krevní tlak, který nemůže být kontrolován léky.**
- **jestliže máte závažné plicní problémy** nebo kuřácký kašel.

Pokud se Vás tyto případy týkají, **informujte svého lékaře předtím, než začnete přípravek Gilenya užívat.**

Pomalá srdeční činnost (bradykardie) a nepravidelná srdeční činnost

Při zahájení léčby nebo po podání první dávky 0,5 mg po převedení z dávky 0,25 mg způsobuje přípravek Gilenya zpomalení srdeční činnosti. V důsledku toho můžete cítit závratě nebo se cítit unavený(á), můžete vnímat svou srdeční činnost nebo u Vás může dojít k poklesu krevního tlaku.

Pokud jsou tyto účinky výrazné, informujte svého lékaře, protože může být nutná okamžitá léčba. Přípravek Gilenya může také způsobit nepravidelnou srdeční činnost, především po první dávce. Nepravidelná srdeční činnost se většinou vrací k normálu do jednoho dne. Pomalá srdeční frekvence se vrací k normálním hodnotám do jednoho měsíce.

Váš lékař Vás může požádat, abyste zůstal(a) v jeho ordinaci nebo na klinice po dobu nejméně 6 hodin od užití první dávky přípravku Gilenya nebo po podání první dávky 0,5 mg po převedení z dávky 0,25 mg, s měřením srdečního rytmu a krevního tlaku každou hodinu, aby Vám mohla být poskytnuta potřebná léčba v případě nežádoucích účinků, které se vyskytují na počátku léčby. Musí Vám být provedeno elektrokardiografické vyšetření před užitím první dávky přípravku Gilenya a po 6 hodinách monitorování. Váš lékař může během této doby kontrolovat Váš elektrokardiogram nepřetržitě. Pokud budete mít po 6 hodinách velmi nízkou nebo zpomalenou srdeční frekvenci nebo pokud Váš elektrokardiogram vykáže abnormality, může být nutné monitorovat Vás delší dobu (nejméně další 2 hodiny a možná též přes noc) do vymizení těchto projevů. Totéž může platit, pokud znovu zahajujete léčbu přípravkem Gilenya po jejím přerušení, v závislosti na tom, jak dlouhé bylo přerušení a jak dlouho jste užíval(a) přípravek Gilenya před přerušením léčby.

Pokud u Vás existuje riziko nebo již máte nepravidelnou nebo abnormální srdeční činnost, Váš elektrokardiogram vykazuje abnormality nebo pokud máte srdeční chorobu nebo srdeční selhání, nemusí být přípravek Gilenya pro Vás vhodný.

Pokud jste v minulosti náhle ztratil(a) vědomí nebo měl(a) zpomalenou srdeční frekvenci, nemusí být přípravek Gilenya pro Vás vhodný. Budete vyšetřen(a) kardiologem (specialista na srdce), který poradí, jak zahájit léčbu přípravkem Gilenya, včetně možného prodloužení monitorování přes noc.

Pokud užíváte jiné přípravky, které mohou Vaši srdeční frekvenci snižovat, nemusí být přípravek Gilenya pro Vás vhodný. V takovém případě bude nutné vyšetření u kardiologa, který zjistí, zda můžete užívat jiné léky, které nesnižují srdeční frekvenci a tím umožnit léčbu přípravkem Gilenya. Pokud taková změna není možná, kardiolog Vám poradí, jak zahájit léčbu přípravkem Gilenya, včetně možného prodloužení monitorování přes noc.

Jestliže jste nikdy neměl(a) plané neštovice

Jestliže jste nikdy neměl(a) plané neštovice, Váš lékař zkontroluje Vaši obranyschopnost proti viru, který je způsobuje (virus varicella zoster). Pokud nejste proti tomuto viru chráněn(a), může být potřeba, abyste před zahájením léčby přípravkem Gilenya byl(a) očkovan(a). Pokud tomu tak bude, Váš lékař odloží zahájení léčby přípravkem Gilenya až o jeden měsíc od dokončení očkování.

Infekce

Přípravek Gilenya snižuje počet bílých krvinek (především počet lymfocytů). Bílé krvinky bojují s infekcí. Během léčby přípravkem Gilenya (a až dva měsíce poté, co jej přestanete užívat) můžete být náchylnější k infekcím. Případná infekce, kterou již máte, se může zhoršit. Infekce mohou být závažné a život ohrožující. Pokud se domníváte, že máte infekci, máte horečku, cítíte se, jako když máte chřipku, nebo máte bolesti hlavy doprovázené ztuhlou šíjí, citlivostí na světlo, pocitem na zvracení a/nebo zmateností (tyto příznaky mohou být vyvolané houbovou infekcí nebo může jít o příznaky meningitidy), kontaktujte ihned svého lékaře, protože může jít o závažné a život ohrožující stavy. Pokud se domníváte, že se MS zhoršuje (např. slabost nebo změny zraku) nebo pozorujete jakékoli nové příznaky, poraďte se ihned s lékařem, protože se může jednat o příznaky vzácné mozkové poruchy vyvolané infekcí nazývané progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). PML je závažný stav, který může vést k těžké invaliditě nebo ke smrti. Lékař zváží provedení vyšetření magnetickou rezonancí (MRI), aby tento stav vyhodnotil, a rozhodne, zda musíte přestat užívat přípravek Gilenya.

U pacientů léčených přípravkem Gilenya byly hlášeny infekce lidským papilomavirem (HPV), včetně papillomu, dysplazie, bradavic a nádoru souvisejícího s HPV. Váš lékař zváží, zda je před zahájením léčby nutné očkování proti HPV. Pokud jste žena, může Vám lékař též doporučit HPV screening.

Makulární otok

Pokud trpíte nebo jste v minulosti trpěl(a) poruchou zraku nebo jinými známkami otoku centrální zračkové oblasti (makula, žlutá skvrna) na očním pozadí, zánětem nebo infekcí oka (uveitida) nebo jestliže trpíte diabetem, může Váš lékař před zahájením léčby přípravkem Gilenya rozhodnout, že podstoupíte oční vyšetření.

Váš lékař Vás může požádat, abyste podstoupil(a) oční vyšetření 3 až 4 měsíce po zahájení léčby přípravkem Gilenya.

Žlutá skvrna je malá oblast sítnice vzadu v oku, která nám umožňuje jasně a ostře vidět obrysy, barvy a detaily. Přípravek Gilenya může vést k otoku žluté skvrny, což je stav nazývaný makulární otok. Tento otok se většinou objeví během prvních 4 měsíců léčby přípravkem Gilenya.

Riziko rozvoje makulárního otoku je zvýšené, pokud máte **diabetes (cukrovku)** nebo jste v minulosti měl(a) zánět oka zvaný uveitida. V těchto případech po Vás bude lékař chtít, abyste podstoupil(a) pravidelná oční vyšetření za účelem odhalení makulárního otoku.

Pokud jste měl(a) makulární otok, sdělte to svému lékaři předtím, než se rozhodnete pokračovat v léčbě přípravkem Gilenya.

Makulární otok může způsobit stejné zrakové příznaky jako ataka RS (optická neuritida, zánět očního nervu). Zpočátku nemusí být přítomny žádné příznaky. Informujte svého lékaře o jakýchkoliv změnách zraku. Váš lékař Vás může požádat, abyste podstoupil(a) oční vyšetření, především pokud:

- se střed Vašeho zrakového pole rozmaže nebo jsou v něm stíny;
- se uprostřed Vašeho zrakového pole objeví slepá skvrna;
- máte problémy s viděním barev a jemných detailů.

Jaterní testy

Pokud máte závažné jaterní problémy, nesmíte přípravek Gilenya užívat. Přípravek Gilenya může ovlivnit funkci jater. Pravděpodobně nepozorujete žádné příznaky, ale pokud si všimnete zežloutnutí kůže nebo bělma očí, abnormálně tmavé moči nebo nevysvětleného pocitu na zvracení a zvracení, **okamžitě informujte svého lékaře.**

Pokud se u Vás kterýkoliv z těchto příznaků objeví po zahájení léčby přípravkem Gilenya, **okamžitě informujte svého lékaře.**

Během prvních dvanácti měsíců léčby si může Váš lékař vyžádat krevní testy ke sledování jaterních funkcí. Pokud výsledky testů ukazují na jaterní potíže, může být nutné přerušení léčby přípravkem Gilenya.

Vysoký krevní tlak

Váš lékař by Vám měl pravidelně kontrolovat krevní tlak, neboť přípravek Gilenya může způsobovat jeho zvýšení.

Plicní problémy

Přípravek Gilenya má mírný účinek na funkci plic. Pacienti se závažnými plicními problémy nebo kuřáckým kašlem mohou mít vyšší riziko rozvoje nežádoucích účinků.

Krevní obraz

Žádoucím účinkem léčby přípravkem Gilenya je snížení počtu bílých krvinek v krvi. Toto se obvykle vrací k normálu během 2 měsíců od ukončení léčby. Pokud potřebujete vyšetření krevního obrazu, upozorněte lékaře, že užíváte přípravek Gilenya. Jinak nebude lékař schopen správně rozumět výsledkům vyšetření a pro určitá vyšetření může být také nutné odebrat větší množství krve než obvykle.

Než začnete užívat přípravek Gilenya, Váš lékař ověří, zda máte dostatečný počet bílých krvinek a tento test by měl pravidelně opakovat. V případě, že nemáte dostatečný počet bílých krvinek, může být nutné přerušení léčby přípravkem Gilenya.

Posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom

U pacientů s roztroušenou sklerózou léčených přípravkem Gilenya byly hlášeny vzácné případy posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu (PRES). Příznaky mohou zahrnovat náhlý nástup silných bolestí hlavy, zmatenost, křeče a poruchy zraku. Pokud se u Vás během léčby přípravkem Gilenya objeví kterýkoli z těchto příznaků, sdělte to ihned lékaři, protože by mohl být závažný.

Nádory

U pacientů s roztroušenou sklerózou léčených přípravkem Gilenya byly hlášeny kožní nádory. Poradte se ihned s lékařem, pokud objevíte na pokožce jakékoli uzlíky (např. uzlíky s perleťově lesklým povrchem), skvrny nebo týdny se nehojící rány. Příznaky kožních nádorů mohou zahrnovat abnormální růst nebo změny kožní tkáně (např. neobvyklé mateřské znaménko) se změnou barvy, tvaru nebo velikosti v průběhu času. Předtím, než začnete užívat přípravek Gilenya, je nutné vyšetření pokožky, zda nejsou přítomny kožní uzlíky. Během léčby přípravkem Gilenya bude Váš lékař pokožku pravidelně vyšetřovat. Pokud se objeví jakýkoli kožní problém, může Váš lékař odeslat k dermatologovi, který po konzultaci může rozhodnout, že je pro Vás důležité podrobit se kontrole pravidelně.

U pacientů s roztroušenou sklerózou léčených přípravkem Gilenya byl hlášen typ nádoru lymfatického systému (lymfom).

Expozice slunečnímu záření a ochrana před sluncem

Fingolimod oslabuje Váš imunitní systém. To zvyšuje riziko vzniku nádorů, zejména kožních. Musíte omezit expozici slunečnímu a UV záření prostřednictvím:

- nošení vhodného ochranného oděvu.
- pravidelné aplikace opalovacích krémů s vysokým stupněm ochrany proti UV záření.

Neobvyklé mozkové léze spojené s relapsem roztroušené sklerózy

U pacientů léčených přípravkem Gilenya byly vzácně hlášeny neobvykle velké mozkové léze (ložiska poškozené tkáně) spojené s relapsem roztroušené sklerózy. V případě těžkého relapsu zváží lékař kvůli vyhodnocení tohoto stavu MRI vyšetření a rozhodne, zda musíte přestat užívat přípravek Gilenya.

Převedení z jiných léků na přípravek Gilenya

Lékař může rozhodnout o přímé změně z léčby interferonem beta, glatiramer-acetátem nebo dimetylfumarátem na přípravek Gilenya, pokud nejsou zjištěny žádné abnormality (neobvyklé změny) způsobené předchozí léčbou. Lékař může chtít udělat krevní test, aby tyto abnormality vyloučil. Po skončení užívání natalizumabu možná budete muset vyčkat 2-3 měsíce před zahájením užívání přípravku Gilenya. Kvůli změně z léčby teriflunomidem Vám může lékař doporučit určitou dobu vyčkat nebo se podrobit zrychlené eliminační proceduře (podání přípravků pro rychlejší vyloučení teriflunomidu z organismu). Pokud jste byl(a) léčen(a) alemtuzumabem, je před rozhodnutím, zda je pro Vás léčba přípravkem Gilenya vhodná, nutné důkladné vyhodnocení a pohovor s lékařem.

Ženy, které mohou otěhotnět

Pokud je přípravek Gilenya užit v těhotenství, může poškodit nenarozené dítě. Před zahájením léčby přípravkem Gilenya Vám lékař vysvětlí riziko a požádá Vás o provedení těhotenského testu, aby se ujistil, že nejste těhotná. Váš lékař Vám předá kartu, která vysvětluje, proč nesmíte během užívání přípravku Gilenya otěhotnět. Rovněž Vám vysvětlí, co byste měla dělat, abyste během užívání přípravku Gilenya neotěhotněla. Během léčby a 2 měsíce po jejím ukončení budete muset používat účinnou antikoncepci (viz bod "Těhotenství a kojení").

Zhoršení RS po přerušení léčby přípravkem Gilenya

Nepřestávejte užívat přípravek Gilenya ani si neměňte dávku, aniž byste se předtím poradil(a) se svým lékařem.

Neprodleně informujte lékaře, pokud se domníváte, že se Vaše RS zhoršuje po vysazení přípravku Gilenya. Může jít o závažný stav (viz “ Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Gilenya ” v bodě 3 a též bod 4, “Možné nežádoucí účinky”).

Starší pacienti

Zkušenosti s použitím přípravku Gilenya u starších pacientů (přes 65 let) jsou omezené. Porad'te se se svým lékařem, pokud máte jakékoliv otázky.

Děti a dospívající

Přípravek Gilenya není určen pro děti do 10 let, protože nebyl u pacientů s RS v této věkové skupině studován.

Shora uvedená upozornění a opatření pro použití se týkají též dětí a dospívajících. Následující informace jsou zvláště důležité pro děti a dospívající a jejich opatrovníky:

- Než začnete užívat přípravek Gilenya, zjistí Váš lékař stav očkování. Pokud jste neabsolvoval(a) některá očkování, může být nezbytné je podstoupit předtím, než bude možné zahájit léčbu přípravkem Gilenya.
- Po prvním užití přípravku Gilenya nebo po převedení z dávky 0,25 mg denně na dávku 0,5 mg denně bude Váš lékař sledovat srdeční puls a rytmus (viz výše “ Pomalá srdeční činnost (bradykardie) a nepravidelná srdeční činnost ”).
- Pokud se u Vás objeví křeče nebo záchvaty křečí před nebo během užívání přípravku Gilenya, informujte Vašeho lékaře.
- Pokud trpíte depresemi nebo úzkostí nebo pokud se u Vás deprese a úzkost objeví během užívání přípravku Gilenya, informujte Vašeho lékaře. Může být nezbytné podrobnější sledování.

Další léčivé přípravky a přípravek Gilenya

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoliv z následujících léků:

- **Léky, které tlumí nebo upravují imunitní systém, včetně ostatních léků užívaných k léčbě RS**, jako jsou interferon beta, glatiramer-acetát, natalizumab, mitoxantron, teriflunomid, dimetylfumarát nebo alemtuzumab. Nesmíte užívat přípravek Gilenya spolu s těmito léky vzhledem k tomu, že by to mohlo zesílit účinky na imunitní systém (viz také „Neužívejte přípravek Gilenya“).
- **Kortikosteroidy**, kvůli zesílenému účinku na imunitní systém.
- **Očkování**. Pokud je nutné očkování, porad'te se nejprve s lékařem. Během léčby přípravkem Gilenya a až dva měsíce po jejím skončení nemáte být očkován(a) určitými typy očkovacích látek (živé oslabené vakcíny), protože by mohly vyvolat infekci, které mají předcházet. Jiné očkovací látky mohou mít slabší účinek, pokud jsou podány během tohoto období.
- **Léky, které zpomalují srdeční rytmus** (například betablokátory jako je atenolol). Užití přípravku Gilenya spolu s těmito léky by mohlo během prvních dní po zahájení léčby přípravkem Gilenya zesílit účinky na srdeční činnost.
- **Léky na nepravidelnou srdeční činnost**, jako jsou chinidin, disopyramid, amiodaron nebo sotalol. Nesmíte užívat přípravek Gilenya, pokud užíváte některý z těchto léků, protože by mohl zesílit jejich účinek na nepravidelný srdeční rytmus (viz též „Neužívejte přípravek Gilenya“).
- **Ostatní léky:**
 - o inhibitory proteázy, léky k potlačení infekcí jako je ketokonazol, azolová antimykotika, klarithromycin nebo telithromycin.
 - o karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz nebo třezalka tečkovaná (možné riziko snížení účinnosti přípravku Gilenya).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Neužívejte přípravek Gilenya během těhotenství, pokud se snažíte otěhotnět nebo jste žena, která může přijít do jiného stavu a nepoužívá účinnou antikoncepci. Pokud je přípravek Gilenya užit během těhotenství, existuje riziko poškození nenarozeného dítěte. Počet vrozených vad pozorovaných u dětí vystavených přípravku Gilenya během těhotenství je přibližně dvojnásobný v porovnání s počtem pozorovaným u běžné populace (u níž je výskyt vrozených vad přibližně 2-3%). Mezi nejčastěji hlášené vady patřily srdeční, renální a muskuloskeletální vady.

Proto, pokud jste žena, která může přijít do jiného stavu:

- před zahájením léčby přípravkem Gilenya Vám lékař vysvětlí riziko pro nenarozené dítě a požádá Vás o provedení těhotenského testu k vyloučení těhotenství,
- a
- během léčby přípravkem Gilenya a dva měsíce po jejím ukončení budete muset používat účinnou antikoncepci, abyste nepřišla do jiného stavu. Poraďte se se svým lékařem ohledně spolehlivých metod antikoncepce.

Váš lékař Vám předá kartu, která vysvětluje, proč nesmíte během užívání přípravku Gilenya otěhotnět.

Pokud otěhotníte během léčby přípravkem Gilenya, okamžitě informujte svého lékaře. Váš lékař rozhodne o přerušení léčby (viz “ Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Gilenya” v bodě 3 a též bod 4, “Možné nežádoucí účinky”). Bude provedeno zvláštní prenatální vyšetření.

Kojení

Během léčby přípravkem Gilenya nemáte kojit. Přípravek Gilenya může přecházet do mateřského mléka a existuje riziko závažných nežádoucích účinků na dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Váš lékař Vám řekne, zda Vaše onemocnění umožňuje, abyste mohl(a) bezpečně řídit dopravní prostředky, včetně jízdního kola, a obsluhovat stroje. Neočekává se, že by přípravek Gilenya ovlivnil Vaše schopnosti řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Na počátku léčby může být třeba, abyste zůstal(a) v ordinaci lékaře nebo na klinice po dobu 6 hodin poté, co jste užil(a) první dávku přípravku Gilenya. Vaše schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje může být během této doby a potenciálně i po ní zhoršena.

3. Jak se přípravek Gilenya užívá

Léčba přípravkem Gilenya musí být sledována lékařem, který má zkušenosti s léčbou roztroušené sklerózy.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Doporučená dávka je:

Dospělí:

Dávka je 0,5 mg tobolka denně.

Děti a dospívající (10 let věku a starší):

Dávka závisí na tělesné hmotnosti:

- *Děti a dospívající s tělesnou hmotností rovnou nebo nižší než 40 kg: jedna 0,25mg tobolka denně.*
- *Děti a dospívající s tělesnou hmotností nad 40 kg: jedna 0,5mg tobolka denně.*

Děti a dospívající, kteří začínají s dávkou jedna 0,25mg tobolka denně a později dosáhnou stabilní tělesné hmotnosti nad 40 kg, budou instruováni lékařem, aby začali užívat jednu 0,5mg tobolku denně. V tomto případě se doporučuje opakovat sledování jako po první dávce.

Nepřekračujte doporučenou dávku.

Přípravek Gilenya je určen k perorálnímu podání (podání ústy.)

Užívejte přípravek Gilenya jednou denně a zapijte ho sklenicí vody. Tobolky přípravku Gilenya je nutné vždy polykat neporušené, bez otevření. Přípravek Gilenya může být užíván s jídlem nebo nalačno.

Pokud budete přípravek Gilenya užívat každý den ve stejnou dobu, bude snazší si zapamatovat, kdy jej užít.

Máte-li otázky týkající se toho, jak dlouho přípravek Gilenya užívat, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Gilenya, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš velkou dávku přípravku Gilenya, okamžitě informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Gilenya

Pokud jste užíval(a) přípravek Gilenya kratší dobu než 1 měsíc a zapomněl(a) jste užít 1 dávku déle než den, poraďte se s lékařem před užitím následující dávky. Váš lékař může rozhodnout, že bude nutné Vás v době užití následující dávky sledovat.

Pokud jste užíval(a) přípravek Gilenya nejméně 1 měsíc a zapomněl(a) jste užít přípravek po dobu delší než 2 týdny, poraďte se s lékařem před užitím následující dávky. Váš lékař může rozhodnout, že bude nutné Vás v době užití následující dávky sledovat. Pokud jste však zapomněl(a) užít přípravek po dobu kratší než 2 týdny, můžete užít následující dávku podle plánu.

Nikdy nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Gilenya

Nepřestávejte užívat přípravek Gilenya ani si neměňte dávku, aniž byste se předtím poradil(a) se svým lékařem.

Přípravek Gilenya zůstane ve Vašem těle až dva měsíce poté, co jej přestanete užívat. Počet bílých krvinek (počet lymfocytů) může během této doby také zůstat nízký a nežádoucí účinky popsané v této příbalové informaci se mohou stále objevit. Po skončení užívání přípravku Gilenya je doporučeno vyčkat 6-8 týdnů před zahájením nové léčby RS.

Pokud musíte začít znovu užívat přípravek Gilenya po více než dvou týdnech od toho, kdy jste jej přestal(a) užívat, účinky na srdeční činnost normálně pozorované při zahájení léčby se mohou znovu objevit a Vy budete muset být při znovuzahájení léčby monitorován v lékařské ordinaci nebo na klinice. Bez rady s lékařem nezahajujte užívání přípravku Gilenya poté, co jste přerušil(a) léčbu na dobu delší než dva týdny.

Váš lékař rozhodne, zda a jak bude nutné Vás sledovat po ukončení léčby přípravkem Gilenya. Neprodleně informujte lékaře, pokud se domníváte, že se Vaše RS zhoršuje po vysazení přípravku Gilenya. Může jít o závažný stav.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné nebo se mohou závažnými stát

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- Vlhký kašel, nepříjemné pocity na hrudi, horečka (příznaky onemocnění plic).
- Infekce herpetickým virem (pásový opar neboli herpes zoster) s příznaky, jako jsou puchýře, pálení, svědění či bolest kolem úst nebo genitálu. Jiné příznaky mohou být horečka a slabost v časných fázích infekce, následované necitlivostí, svěděním nebo silně bolestivými zarudlými skvrnami.
- Pomalá srdeční činnost (bradykardie), nepravidelný srdeční rytmus.
- Typ kožního nádoru nazývaný bazaliom (BCC), který se často projevuje jako perleťové uzlíky, ačkoliv může mít i jinou formu.
- Je známo, že v populaci s RS se častěji objevují deprese a úzkost, tyto stavy byly též hlášeny u pediatrických pacientů léčených přípravkem Gilenya.
- Úbytek tělesné hmotnosti.

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- Zápal plic s příznaky, jako je horečka, kašel, potíže s dechem
- Makulární otok (otok žluté skvrny ve střední části sítnice vzadu v oku) s příznaky, jako jsou stíny nebo slepá skvrna v centru zrakového pole, rozmazané vidění, problémy s viděním barev nebo detailů
- Snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby podlitin
- Maligní melanom (typ kožního nádoru, který se obvykle vyvíjí z atypického mateřského znaménka). Možné příznaky melanomu zahrnují mateřská znaménka, která mohou měnit velikost, tvar, výšku nebo barvu v průběhu času nebo se mohou objevit nová. Znaménka mohou svědět, krváčet nebo hnisat
- Křeče, záchvaty křečí (častější u dětí a dospívajících než u dospělých pacientů)

Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1000):

- Stav nazývaný syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES). Příznaky mohou zahrnovat náhlý nástup silných bolestí hlavy, zmatenost, křeče a/nebo poruchy vidění
- Lymfom (typ nádoru postihujícího lymfatický systém)
- Skvamózní buněčný karcinom: typ kožního nádoru, který se může projevit jako pevné červené uzlíky, boláky potažené krustou nebo jako nové boláky v existující jizvě

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 10000):

- Anomálie na elektrokardiogramu (inverze T vlny)
- Nádor se vztahem k infekci lidským herpes virem 8 (Kaposiho sarkom)

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- Alergické reakce, včetně příznaků vyrážky nebo svědivé vyrážky, otok rtů, jazyka nebo tváře, které jsou pravděpodobnější v den zahájení léčby přípravkem Gilenya
- Riziko vzácné mozkové infekce nazývané progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Známky PML mohou být podobné relapsu RS. Mohou se též objevit příznaky, kterých si sám/sama nemusíte být vědom(a), jako například změny nálady nebo chování, výpadky paměti, poruchy řeči nebo komunikace, které Váš lékař může potřebovat podrobněji prověřit, aby vyloučil PML. Proto pokud se domníváte, že se RS zhoršuje nebo pokud Vy sám/sama nebo Vaši blízcí zpozorujete jakýkoli nový nebo neobvyklý příznak, je velmi důležité se co nejdříve poradit se svým lékařem
- Kryptokokové infekce (druh houbových infekcí), včetně kryptokokové meningitidy s příznaky jako bolest hlavy doprovázená ztuhlou šíjí, citlivostí na světlo, pocitem na zvracení a/nebo zmateností
- Karcinom z Merkelových buněk (typ kožního nádoru). Možné příznaky karcinomu z Merkelových buněk zahrnují masově zabarvené nebo modravě červené, nebolestivé uzlíky, často na tváři, hlavě nebo krku. Karcinom z Merkelových buněk se může též projevit jako pevné nebolestivé uzlíky nebo masa. Dlouhotrvající expozice slunečnímu záření a slabý imunitní systém může ovlivnit riziko rozvoje karcinomu z Merkelových buněk.
- Po přerušení léčby přípravkem Gilenya se příznaky RS mohou vrátit a mohou být horší než předtím nebo během léčby.
- Autoimunitní forma anémie (snížení počtu červených krvinek), při které dochází k rozpadu červených krvinek (autoimunitní hemolytická anémie).

Pokud se u Vás kterýkoliv z těchto příznaků objeví, **okamžitě informujte svého lékaře.**

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- Infekce chřipkovým virem s příznaky, jako jsou únava, zimnice, bolest v krku, bolesti kloubů nebo svalů, horečka
- Pocit tlaku nebo bolesti na tvářích a čele (sinusitida – zánět dutin)
- Bolest hlavy
- Průjem
- Bolest zad
- Krevní testy s vyšší hladinou jaterních enzymů
- Kašel

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- Mykotická (plísňová) infekce postihující kůži (tinea versicolor)
- Závrať
- Silná bolest hlavy často doprovázená pocitem na zvracení, zvracením a citlivostí na světlo (migréna)
- Nízká hladina bílých krevních buněk (lymfocytů, leukocytů)
- Slabost
- Svědivá zarudlá pálící vyrážka (ekzém)
- Svědění
- Zvýšení hladiny krevních tuků (triacylglycerolů)
- Vypadávání vlasů
- Dušnost
- Deprese
- Rozmazané vidění (viz také část o makulárním otoku pod „Některé nežádoucí účinky mohou být závažné nebo se mohou závažnými stát“)
- Hypertenze (přípravek Gilenya může způsobit mírný vzestup krevního tlaku)
- Bolest svalů
- Bolest kloubů

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- Nízká hladina určitých bílých krevních buněk (neutrofilů)
- Depresivní nálada
- Pocit na zvracení

Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1000):

- Rakovina lymfatického systému (lymfom)

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- Otok končetin

Pokud bude kterýkoliv z těchto příznaků závažný, **informujte svého lékaře.**

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Gilenya uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte žádné balení, které je poškozené nebo vykazuje známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Gilenya obsahuje

- Léčivou látkou je fingolimodum.

Gilenya 0,25 mg tvrdé tobolky

- Jedna tobolka obsahuje fingolimodum 0,25 mg (ve formě hydrochloridu).
- Dalšími složkami jsou:

Obsah tobolky: mannitol, hyprolol, hydroxypropylbetadex, magnesium-stearát

Tobolka: želatina, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172)

Potiskový inkoust: šelak (E904), černý oxid železitý (E172), propylenglykol (E1520), koncentrovaný roztok amoniaku (E527).

Gilenya 0,5 mg tvrdé tobolky

- Jedna tobolka obsahuje fingolimodum 0,5 mg (ve formě hydrochloridu).
- Dalšími složkami jsou:

Obsah tobolky: mannitol, magnesium-stearát

Tobolky: želatina, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172)

Potiskový inkoust: šelak (E904), bezvodý ethanol, isopropylalkohol, butanol, propylenglykol (E1520), čištěná voda, koncentrovaný roztok amoniaku (E527), hydroxid draselný, černý oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), dimetikon.

Jak přípravek Gilenya vypadá a co obsahuje toto balení

Tobolky přípravku Gilenya 0,25 mg mají neprůhledné víčko a tělo slonovinové barvy. Na víčku je černým inkoustem natištěno „FTY 0.25mg“ a na těle černá radiální páska.

Tvrdé tobolky přípravku Gilenya 0,5 mg mají bílé neprůhledné tělo a jasně žluté neprůhledné víčko. Na víčku je černým inkoustem natištěno „FTY 0.5mg“ a na těle dvě radiální pásy žlutým inkoustem.

Přípravek Gilenya 0,25 mg je dostupný v baleních obsahujících 7 nebo 28 tobolek. Na trhu ve Vaší zemi nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Gilenya 0,5 mg je dostupný v baleních obsahujících 7, 28 nebo 98 tobolek nebo ve vícečetných baleních obsahujících 84 tobolek (3 balení po 28 tobolekách). Na trhu ve Vaší zemi nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merlion Road
Dublin 4
Irsko

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) fingolimodu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Pokud jde o signál „autoimunitní hemolytická anemie (AIHA)“, dospěl výbor PRAC k závěru, že kumulativní přehled, který poskytl držitel rozhodnutí o registraci, jakož i věrohodný teoretický mechanismus, podporují příčinnou souvislost mezi terapií fingolimodem a výskytem AIHA:

- Čtyři případy bez identifikovaných vedlejších příčin a s podpůrnou chronologií a klinickým průběhem se zlepšením/zotavením po vysazení fingolimodu.
- Jeden případ s velmi sugestivní chronologií události s kompatibilním výsledkem, s následnou de-challenge a pozitivní re-challenge.
- Fingolimod je imunosupresivum a stavy imunosuprese jsou rizikovými faktory dysimunity.

Na základě těchto významných případů zjištěných po uvedení na trh má být AIHA přidána do bodu nežádoucích účinků v souhrnu údajů o přípravku a v příbalové informaci.

Pokud jde o sníženou hmotnost, je třeba aktualizovat bod 4.8 SmPC a bod 4 příbalové informace tak, aby obsahovaly tento nežádoucí účinek v souladu s aktuálním hodnocením PSUR s četností časté.

Pokud jde o lymfom, držitel rozhodnutí o registraci navrhl aktualizovat bod 4.4 souhrnu informací o přípravku týkající se rizika lymfomu „V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly zaznamenány případy lymfomu. Hlášené případy byly heterogenní povahy, zejména non-Hodgkinův lymfom, včetně B-buněčných a T-buněčných lymfomů. Byly pozorovány případy kožního T-buněčného lymfomu (mycosis fungoides). “a v bodě 2 příbalové informace „U pacientů léčených přípravkem Gilenya byl hlášen typ nádoru lymfatického systému (lymfom)“. Bod 4.8 souhrnu informací o přípravku týkající se lymfomů uvádí, že případy lymfomu zahrnují také fatální případ B-buněčného lymfomu pozitivního na virus Epsteina-Barrové (EBV). Podrobné informace o nežádoucích účincích bez doporučení by v této části neměly být zahrnuty.

Proto mají být do souhrnu o přípravku zahrnuty informace týkající se fatálního případu B-buněčného lymfomu pozitivního na virus Epsteina-Barrové (EBV) a upozornění týkající se přerušení léčby v případě podezření na lymfom.

V případě PML má být aktualizován bod 4.4 souhrnu informací o přípravku a bod 2 příbalové informace, aby se zdůraznila důležitost MRI nálezu.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se fingolimodu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících fingolimod zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.