

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

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 (DMT, disease modifying therapy) u vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy u následujících skupin dospělých pacientů:

- U pacientů, kteří mají vysoce aktivní formu onemocnění i přes terapii interferonem beta. Za tyto pacienty mohou být považováni ti, kteří nedostatečně reagovali na plnou a adekvátní léčbu (běžně nejméně jeden rok léčby) interferonem beta. Pacienti by měli mít během léčby nejméně jeden relaps v předchozím roce a minimálně 9 T2-hyperintenzivních lézí v kraniálním skenu NMR nebo minimálně jednu gadolinium enhancující lézi. Jako „non-respondér“ může být též označen pacient s nezměněným nebo zvýšeným počtem relapsů nebo s probíhajícími závažnými relapsy ve srovnání s předchozím rokem.

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 NMR mozku nebo s významně zvýšeným výskytem T2 lézí ve srovnání s předchozím vyšetřením NMR.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Gilenya je jedna 0,5 mg tobolka podávaná perorálně jednou denně. Přípravek Gilenya může být užíván s jídlem nebo nalačno.

Pokud pacient vynechá dávku, léčba by měla pokračovat další dávkou dle plánu.

Pacienti mohou přejít na přípravek Gilenya přímo z interferonu beta nebo glatiramer-acetátu za předpokladu, že nejsou přítomny žádné známky relevantních abnormalit spojených s léčbou, např. neutropenie.

Zvláštní populace

Starší populace

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 u této populace (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 mírnou 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 jaterních funkcí není potřeba úprava dávky, je třeba dbát opatrnosti při zahájení léčby u těchto pacientů (viz body 4.4 a 5.2).

Diabetici

Přípravek Gilenya nebyl hodnocen u pacientů s roztroušenou sklerózou a současným diabetes mellitus. Přípravek Gilenya má být u těchto pacientů používán s opatrností s ohledem na možné zvýšení rizika makulárního edému (viz body 4.4 a 4.8). U těchto pacientů by měla být prováděna pravidelná oftalmologická vyšetření k detekci makulárního edému.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Gilenya u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla zatím stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování u dětí.

4.3 Kontraindikace

Známý 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).

Známé aktivní maligní onemocnění, s výjimkou pacientů s kožním bazocelulárním karcinomem.

Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C).

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

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 (viz body 4.8 a 5.1). Všichni pacienti by proto měli být monitorováni s ohledem na subjektivní a objektivní příznaky bradykardie po dobu 6 hodin. Pokud se objeví příznaky bradyarytmie po podání dávky, měla by být zahájena odpovídající léčba dle potřeby a pacient by měl být sledován do doby, než příznaky odezní.

Pokles srdeční frekvence po první dávce začíná do jedné hodiny a dosahuje maxima přibližně po 4 - 5 hodinách. Při pokračujícím podávání se srdeční frekvence do jednoho měsíce vrací k výchozím hodnotám. Abnormality převodního systému byly typicky přechodné a asymptomatické. Většinou nevyžadovaly léčbu a upravily se během prvních 24 hodin léčby.

Přípravek Gilenya nebyl hodnocen u pacientů s klidovou srdeční frekvencí méně než 55 tepů za minutu, u pacientů současně léčených betablokatory nebo pacientů s anamnézou synkopy.

Přípravek Gilenya také nebyl hodnocen u pacientů s AV blokem druhého nebo vyššího stupně, sick-sinus syndromem, ischemickou chorobou srdeční, městnavým srdečním selháním nebo významným

kardiovaskulárním onemocněním. Použití přípravku Gilenya u těchto pacientů by mělo být založeno na celkovém zhodnocení přínosů a rizik a doporučuje se pečlivé sledování během zahajování léčby s ohledem na možné závažné poruchy rytmu. Před zahájením léčby u těchto pacientů se doporučuje konzultace kardiologa.

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. Protože zahájení léčby přípravkem Gilenya vede k poklesu srdeční frekvence, neměl by být přípravek Gilenya podáván současně s těmito antiarytmiky.

Při zahájení léčby u pacientů užívajících betablokátory nebo jiné látky, které mohou zpomalovat srdeční frekvenci (např. verapamil, digoxin, anticholinesterázy nebo pilokarpin), je třeba dbát opatrnosti kvůli aditivním účinkům na srdeční frekvenci (viz také bod 4.5).

Pokud je léčba přerušena na více jak 2 týdny, účinky na srdeční frekvenci a atrioventrikulární vedení se mohou znovu objevit při znovuzahájení léčby přípravkem Gilenya a měla by platit stejná opatření jako při zahájení léčby.

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. hypokalémie, vrozené prodloužení QT intervalu, městnavé srdeční slehání, souběžné užívání antiarytmik třídy Ia (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol), se doporučuje vyhnout se podávání léčivých přípravků, které mohou prodlužovat QTc interval.

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 by měl být k dispozici současný kompletní krevní obraz (provedený v průběhu posledních 6 měsíců). Během léčby a v případě známek infekce je doporučeno pravidelně kontrolovat krevní obraz. 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.

Pacienti bez anamnézy planých neštovic a bez vakcinace proti viru varicella zoster (VZV) by měli být vyšetřeni před zahájením terapie přípravkem Gilenya na přítomnost protilátek proti VZV. U pacientů bez protilátek proti VZV je třeba před zahájením léčby přípravkem Gilenya zvážit vakcinaci. Léčba by měla být odložena o 1 měsíc, aby se mohl vyvinout plný účinek vakcinace.

Účinky přípravku Gilenya na imunitní systém mohou zvýšit riziko infekcí (viz bod 4.8). U pacientů s příznaky infekce během léčby je třeba používat účinné diagnostické a léčebné postupy. Pacienti

léčení přípravkem Gilenya by měli být poučeni, aby během léčby hlásili příznaky infekce svému lékaři.

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

Eliminace fingolimodu po přerušeni terapie může trvat až dva měsíce, sledování možných příznaků infekce by tedy mělo pokračovat i v tomto období. Pacienti by měli 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 0,4 % 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, mělo by být provedeno vyšetření očního pozadí včetně makuly.

Pacienti s anamnézou uveitidy a pacienti s diabetes mellitus mají zvýšené riziko makulárního edému (viz bod 4.8). Přípravek Gilenya nebyl hodnocen u pacientů s roztroušenou sklerózou a současným diabetes mellitus. Doporučuje se, aby pacienti s roztroušenou sklerózou a diabetes mellitus 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. Rozhodnutí, zda by měla či neměla být léčba přípravkem Gilenya znovu zahájena po vyřešení makulárního edému by mělo vzít do úvahy možné přínosy a rizika pro každého jednotlivého pacienta.

Jaterní funkce

Během klinických studií se vyskytlo zvýšení hodnot jaterních transamináz na 3násobek horní hranice normálu (ULN) nebo vyšší u 8 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg ve srovnání s 2 % pacientů užívajících placebo. Zvýšení na 5násobek ULN se objevila u 2 % pacientů léčených fingolimodem a 1 % pacientů užívajících placebo. V klinických studiích bylo podávání fingolimodu ukončeno, pokud zvýšení přesáhlo 5násobek ULN. Recidiva zvýšení jaterních transamináz se objevila u některých pacientů po opětovném nasazení léku, což podporuje souvislost s fingolimodem. V klinických studiích se zvýšení jaterních transamináz objevilo kdykoliv během léčby, ačkoliv většinou k tomu došlo během prvních 12 měsíců. Hladiny sérových transamináz se vrátily k normálu přibližně během 2 měsíců po přerušeni léčby fingolimodem.

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

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

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

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, by měly být zkontrolovány hladiny jaterních enzymů a přípravek Gilenya vysazen, pokud se potvrdí významné poškození jater (např. hladiny jaterních transamináz 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 2 mm Hg, a diastolického tlaku přibližně o 1 mm Hg, to bylo poprvé zjištěno přibližně 2 měsíce po zahájení léčby, a zvýšení přetrvávalo s pokračující léčbou. Ve dvouleté placebem kontrolované studii byla hypertenze hlášena jako nežádoucí účinek u 6,1 % pacientů užívajících fingolimod 0,5 mg a u 3,8 % pacientů, užívajících placebo. Proto by měl 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 by měl být užíván s opatrností u pacientů se závažným respiračním onemocněním, plicní fibrózou a chronickou obstrukční plicní nemocí (viz také bod 4.8).

Předchozí léčba imunosupresiv

Pokud přechází pacienti z léčby interferonem nebo glatiramer acetátem na přípravek Gilenya, washout perioda není nutná, vezmeme-li v úvahu, že jakékoli účinky těchto léků (tj. cytopenie) na imunitu byly vyřešeny.

Kvůli dlouhému poločasu natalizumabu by mohlo dojít až 2 – 3 měsíce následně po přerušení léčby natalizumabem k současné expozici, a tím současným účinkům na imunitu, pokud by léčba přípravkem Gilenya byla zahájena okamžitě. Proto je zapotřebí opatrnosti při převedení pacientů z natalizumabu na přípravek Gilenya.

Při převádění z jiných imunosupresivních terapií musí být při zahájení léčby přípravkem Gilenya zvážena doba trvání a mechanismus působení těchto látek, aby se zabránilo aditivním supresivním účinkům na imunitu.

Ukončení léčby

Pokud je rozhodnuto ukončit léčbu přípravkem Gilenya, je nutno dodržet 6-týdenní interval bez terapie, aby, podle poločasu fingolimodu, mohlo dojít k jeho vyloučení z oběhu (viz bod 5.2). Počet lymfocytů se postupně vrací k normálu během 1 - 2 měsíců od vysazení terapie (viz bod 5.1). 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.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antineoplastika, imunosupresiva nebo imunomodulační léky

Antineoplastická, imunosupresivní nebo imunomodulační léčba by neměla být současně s přípravkem Gilenya podávána 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 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.

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 přídatné 15% snížení srdeční frekvence při zahájení léčby fingolimodem, tento účinek není pozorován u diltiazemu. Při zahájení léčby 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, digoxin, inhibitory cholinesterázy nebo pilokarpin, je na místě opatrnost s ohledem na aditivní účinky na srdeční frekvenci (viz bod 4.4). Měla by být zvažována potenciální rizika a přínosy zahájení léčby fingolimodem u pacientů, kteří jsou již léčeni látkami snižujícími srdeční frekvenci.

Farmakokinetické interakce ostatních látek s fingolimodem

Fingolimod je metabolizován převážně CYP4F2. Ostatní enzymy jako CYP3A4 se mohou také podílet na jeho metabolismu. Současné podávání fingolimodu a ketokonazolu vedlo k 1,7-násobnému vzestupu expozice (AUC) fingolimodu a fingolimod fosfátu. Je třeba dbát opatrnosti u látek, které mohou inhibovat CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, některé makrolidy jako například klarithromycin nebo telithromycin).

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. Neočekává se, že by silné inhibitory transportních proteinů ovlivňovaly dispozici fingolimodu.

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.

Není známo, jestli současné podávání silných induktorů CYP450 může snížit expozici fingolimodu a fingolimod fosfátu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u žen

Před zahájením léčby přípravkem Gilenya by ženy ve fertilním věku měly být poučeny ohledně možných závažných rizik pro plod a potřeby účinné antikoncepce během léčby přípravkem Gilenya. Protože po ukončení léčby trvá přibližně dva měsíce, než se fingolimod vyloučí z těla (viz bod 4.4), možné riziko pro plod může přetrvávat a antikoncepce by měla pokračovat i v tomto období.

Těhotenství

Před zahájením léčby žen ve fertilním věku musí být k dispozici negativní výsledek těhotenského testu. Během léčby by pacientka neměla otěhotnět a doporučuje se aktivní antikoncepce. Pokud žena otěhotní v průběhu užívání přípravku Gilenya, doporučuje se léčbu přípravkem Gilenya přerušit.

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. Existují pouze velmi omezené údaje týkající se použití fingolimodu u těhotných žen.

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

Kojení

Fingolimod je během kojení vylučován do mléka lčených zvířat v koncentracích 2 - 3krát vyšších, než jsou koncentrace v plazmě matky (viz bod 5.3). S ohledem na možnost závažných nežádoucích účinků fingolimodu na kojené děti by neměly 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

Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkem 1703 pacientů léčených přípravkem Gilenya (0,5 nebo 1,25 mg) tvořilo populaci pro hodnocení bezpečnosti ve dvou klinických hodnoceních III. fáze u pacientů s relabující-remitentní roztroušenou sklerózou (viz bod 5.1). Studie D2301 (FREEDOMS) byla 2letá placebem kontrolovaná klinická studie s 854 pacienty léčenými fingolimodem (placebo: 418). V této studii byly nejzávažnější nežádoucí účinky při léčbě přípravkem Gilenya 0,5 mg infekce, makulární edém a přechodný atrioventrikulární blok při zahájení léčby. Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence $\geq 10\%$) při léčbě přípravkem Gilenya 0,5 mg byly bolest hlavy, chřipka, průjem, bolest zad, zvýšení hodnot jaterních enzymů a kašel. Nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným při léčbě přípravkem Gilenya 0,5 mg, který vedl k přerušení léčby, bylo zvýšení hladin sérových transamináz (3,8 %). Nežádoucí účinky ve studii D2302 (TRANSFORMS), jednoročním klinickém hodnocení u 849 pacientů léčených fingolimodem, kde byl jako komparátor použit interferon beta-1a, byly obecně podobné studii D2301 s ohledem na rozdílnou dobu trvání studie.

Nežádoucí účinky hlášené ve studiích D2301 (FREEDOMS) a D2302 (TRANSFORMS) při léčbě přípravkem Gilenya 0,5 mg jsou uvedeny níže. Četnosti 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 ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulkový seznam nežádoucích reakcí

Infekce a infestace

Velmi časté:	Infekce virem chřipky
Časté:	Infekce herpetickým virem Bronchitida Sinusitida Gastroenteritida Tinea
Méně časté:	Pneumonie

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté:	Lymfopenie Leukopenie
--------	--------------------------

Psychiatrické poruchy

Časté:	Deprese
Méně časté:	Zhoršená nálada

Poruchy nervového systému

Velmi časté:	Bolest hlavy
Časté:	Závrať Parestezie Migréna

Poruchy oka

Časté:	Rozmazané vidění Bolest oka
Méně časté:	Makulární otok*

Srdeční poruchy

Časté:	Bradykardie Atrioventrikulární blokáda
--------	---

Cévní poruchy

Časté:	Hypertenze
--------	------------

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi časté:	Kašel
Časté:	Dušnost

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté:	Průjem
--------------	--------

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté:	Ekzém Alopecie Svědění
--------	------------------------------

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi časté:	Bolest zad
--------------	------------

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté:	Astenie
--------	---------

Vyšetření

Velmi časté:	Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT)
Časté:	Zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy (GGT) Zvýšení jaterních enzymů Abnormální jaterní testy Zvýšení triglyceridů v krvi Snížení tělesné hmotnosti
Méně časté:	Snížení počtu neutrofilů

* Nebylo hlášeno ve studii D2301 (FREEDOMS) při léčbě přípravkem Gilenya 0,5 mg. Kategorie četnosti je založena na incidenci při léčbě přípravkem Gilenya 0,5 mg ve studii D2302 (TRANSFORMS) (0,5 % vs. 0,2 % ve skupině interferonu beta-1a).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Ve studiích roztroušené sklerózy byla celková incidence infekcí (72 %) a závažných infekcí (2 %) 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 pneumonie.

Při vyšší 1,25 mg dávce se vyskytly dva fatální případy herpetické infekce: Případ encefalitidy vyvolané virem herpes simplex u pacienta, u kterého bylo zahájení léčby aciklovirem zpožděno o týden, a případ primární diseminované infekce virem varicella zoster u pacienta bez předchozí expozice viru varicelly léčeného současně vysokými dávkami steroidů pro relaps roztroušené sklerózy.

Makulární edém

Ve studiích roztroušené sklerózy se makulární edém vyskytl u 0,4 % 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 diabetes mellitus, 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 diabetes mellitus, vedla léčba fingolimodem 2,5 mg a 5 mg ke 2násobnému vzestupu incidence makulárního edému.

Bradarytmie

Zahájení léčby přípravkem Gilenya vede k přechodnému poklesu srdeční frekvence a může být také spojeno se zpomalením atrioventrikulárního převodu (viz body 4.4 a 5.1). V klinických studiích roztroušené sklerózy bylo maximum poklesu srdeční frekvence pozorováno 4 - 5 hodin po zahájení léčby, průměrný pokles srdeční frekvence byl 8 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. Srdeční frekvence se vrátila k normálu během 1 měsíce chronické léčby. Bradykardie byly obecně asymptomatické, ale u některých pacientů se objevily mírné až středně závažné příznaky včetně závratí, únavy a/nebo palpitací, které se upravily během prvních 24 hodin po zahájení léčby.

V klinických studiích roztroušené sklerózy byl atrioventrikulární blok 1. stupně (prodloužený PR interval na elektrokardiogramu) pozorován po zahájení léčby u 4,7 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg, u 2,8 % pacientů na intramuskulárním interferonu beta-1a a u 1,5 % na placebo. Atrioventrikulární blok 2. stupně byl pozorován u méně než 0,5 % pacientů léčených přípravkem Gilenya 0,5 mg. Objevil se jeden případ přechodného atrioventrikulárního bloku 3. stupně tři hodiny po první dávce fingolimodu 1,25 mg, který trval 30 vteřin. Pacient se spontánně zotavil. Abnormality převodního systému 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).

Krevní tlak

V klinických studiích roztroušené sklerózy byla léčba přípravkem Gilenya 0,5 mg spojena s průměrným vzestupem systolického krevního tlaku přibližně o 2 mm Hg a diastolického krevního tlaku přibližně o 1 mm Hg, změna se projevila přibližně 2 měsíce po zahájení léčby. Tento vzestup trval při další léčbě. Hypertenze byla hlášena u 6,1 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg a u 3,8 % pacientů léčených placebem (viz také bod 4.4, Účinky na krevní tlak).

Jaterní transaminázy

V klinických studiích roztroušené sklerózy došlo u 8 % pacientů léčených přípravkem Gilenya 0,5 mg k asymptomatickému vzestupu sérových hladin jaterních transamináz na $\geq 3x$ ULN (horní limit normy) a u 2 % na $\geq 5x$ ULN. U některých pacientů došlo po znovuzahájení léčby k opakování elevace jaterních transamináz, což podporuje vztah k léčivému přípravku. V klinických studiích se zvýšení jaterních transamináz objevilo kdykoliv během léčby, ačkoliv většinou k tomu došlo během –prvních 12 měsíců. Sérové hladiny transamináz se vrátily do normálního rozmezí 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 jaterních transamináz $\geq 5x$ ULN a kteří pokračovali v léčbě přípravkem Gilenya, se zvýšené hladiny vrátily do normálního rozmezí přibližně za 5 měsíců (viz také bod 4.4, Jaterní funkce).

Poruchy nervového systému

Vzácné případy postihující nervový systém, které se u pacientů vyskytly při podávání vyšších dávek fingolimodu (1,25 nebo 5,0 mg), zahrnují ischemické a hemoragické cévní mozkové příhody a syndrom zadní reverzibilní encefalopatie. Také byly hlášeny atypické neurologické poruchy, jako například případy podobné akutní diseminované encefalomyelitidě (ADEM).

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 3,1 % při léčbě fingolimodem 0,5 mg a 2,0 % u placeba, tento rozdíl vymizel po ukončení léčby. Snížení DLCO ve 24. měsíci bylo 3,8 % u fingolimodu 0,5 mg a 2,7 % u placeba.

Lymfomy

V populaci více než 4000 pacientů (přibližně 10 000 pacientoroků), kterým byl podáván fingolimod v doporučené dávce 0,5 mg nebo dávce vyšší byly během klinického programu roztroušené sklerózy hlášeny tři případy lymfomu včetně jednoho fatálního případu EBV (Epstein-Barr virus) pozitivního B-lymfomu. Tato incidence 3 na 10 000 pacientoroků (95 %CI: 0,6-8,8 na 10 000 pacientoroků) je srovnatelná s incidencí 1,9 na 10 000 pacientoroků v běžné populaci.

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování. Nicméně jednotlivé dávky až do 80násobku doporučené dávky (0,5 mg) byly u zdravých 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 vyvolat bradykardii a může zpomalit atrioventrikulární převod.

Ani dialýza, ani výměna plazmy neodstraňují fingolimod z těla.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektivní imunosupresivum, 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. Působením jako funkční antagonist S1P receptoru na lymfocytech blokuje fingolimod fosfát schopnost lymfocytů vystupovat z lymfatických uzlin, což vede k redistribuci lymfocytů, spíše než k jejich depleci. Redistribuce snižuje infiltraci patogenních lymfocytů do centrálního nervového systému, 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 prvních 4 - 5 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.

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.

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 pacientů s relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy (RRRS). Obě studie zahrnovaly pacienty, u kterých došlo k ≥ 2 relapsům v předchozích 2 letech nebo ≥ 1 relapsu během předchozího roku. Expanded Disability Status Score (EDSS) bylo mezi 0 a 5,5.

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 počet 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 %
Hazard ratio (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.		

Studie D2302 (TRANSFORMS) byla jednorocni randomizovaná dvojité zaslepená dvojité 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). Střední hodnoty pro základní charakteristiku byly: věk 36 let, trvání nemoci 5,9 let a EDSS skóre 2,0. Konečné výsledky jsou uvedeny v Tabulce 2. Ani v jednom sledovaném parametru nebyly žádné významné rozdíly mezi dávkami 0,5 mg a 1,25 mg.

Tabulka 2: Studie D2302 (TRANSFORMS): Hlavní výsledky

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta- 1a, 30 µg
Klinické koncové parametry		
Roční počet 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 %
Hazard ratio (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.		

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.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Gilenya u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě roztroušené sklerózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetická data byla získána od zdravých dobrovolníků, pacientů po transplantaci ledvin a 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 iniciální dávce.

Příjem potravy neovlivňuje C_{max} ani expozici (AUC) fingolimodu. C_{max} fingolimod fosfátu byla mírně zvýšená 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 červených krvinek, 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.

Biotransformace

Fingolimod je transformován u lidí reverzibilní stereoselektivní fosforylací na farmakologicky aktivní (S)-enantiomer fingolimod fosfátu. Fingolimod je eliminován oxidativní biotransformací především prostřednictvím izoformy 4F2 cytochromu P450 a následně degradací podobnou degradací mastných kyselin na inaktivní metabolity a tvorbou farmakologicky neaktivních nepolárních ceramidových analogů fingolimodu. Hlavní enzym účastníci 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 mírnou až těžkou poruchou funkce ledvin.

U jedinců s mírnou, 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 mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. Zdánlivý poločas eliminace fingolimodu zůstává nezměněn u jedinců s mírnou poruchou funkce jater, ale je prodloužen asi o 50 % u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater.

Fingolimod by neměli užívat pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) (viz bod 4.3). Fingolimod je třeba podávat s opatrností u pacientů s mírnou 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 by měl být u pacientů ve věku 65 let a více používán s opatrností (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

K dispozici jsou limitovaná data ze studií renální transplantace, která zahrnovala 7 dětí starších 11 let (studie FTY720A0115). Srovnání těchto dat s daty získanými na zdravých dospělých dobrovolnících má jen omezený význam a nelze z něj činit validní závěry týkající se farmakokinetických vlastností fingolimodu u dětí.

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 váha, 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. 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.

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. Fingolimod a jeho metabolity přechází placentární bariéru u březích králíků.

Zhodnocení rizika pro životní prostředí

Neočekává se riziko pro životní prostředí v důsledku užívání přípravku Gilenya u pacientů s relabující formou roztroušené sklerózy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tobolky:
magnesium-stearát
mannitol

Obal tobolky:
žlutý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
želatina

Potiskový inkoust:
šelak (E904)
bezvodý ethanol
isopropylalkohol
butanol
propylenglykol
čištěná voda
roztok amoniaku 30 %
hydroxid draselný
černý oxid železitý (E172)
žlutý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
dimetikon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 7 nebo 28 tvrdých tobolek nebo vícenásobná 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

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/677/001-005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17.03.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny 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**

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 zvláštní lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

System farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1. schválené registrace, předtím, než bude léčivý přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance tak, jak byly schváleny v RMP uvedeném v modulu 1.8.2 schválené registrace, a dle případných následných aktualizací RMP schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný RMP předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný RMP předložen:

- jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik,
- do 60 dní po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik),
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Před uvedením přípravku na trh ve členském státě předloží držitel rozhodnutí o registraci konečnou verzi edukačních materiálů ke schválení národním lékovému úřadu.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že po diskuzi a odsouhlasení materiálů národním lékovým úřadem v každém členském státě, kde bude přípravek Gilenya uveden na trh, budou mít všichni lékaři, kteří budou přípravek Gilenya předepisovat, během a po uvedení přípravku na trh k dispozici balíček informací pro lékaře, obsahující následující součásti:

- Souhrn údajů o přípravku
- Lékařský kontrolní seznam před předepsáním přípravku GILENYA
- Informace o Registru těhotných vystavených fingolimodu (Fingolimod Pregnancy Exposure Registry)
- Kartou pro pacienta

Lékařský kontrolní seznam bude obsahovat následující hlavní sdělení:

- Nutnost monitorovat srdeční rytmus po první dávce přípravku GILENYA (nebo v případě, že byla poslední dávka přípravku GILENYA podána před více jak dvěma týdny) minimálně po dobu 6 hodin kvůli známám a příznakům bradykardie.
- GILENYA by neměla být podávána spolu s antiarytmiky třídy IA nebo třídy III.
- Opatrnost při užívání přípravku GILENYA pacienty se srdečním onemocněním nebo užívajících léky, u kterých je známým průvodním účinkem snížení srdeční frekvence.
- GILENYA snižuje počet lymfocytů v periferní krvi. Je nutné zkontrolovat počet periferních lymfocytů před zahájením léčby a v průběhu léčby přípravkem GILENYA jej sledovat.
- GILENYA může zvyšovat riziko infekcí. U pacientů s těžkou aktivní infekcí je nutné se zahájením léčby vyčkat do uzdravení. Během závažných infekcí by mělo být zváženo přerušení léčby. Souběžné terapii imunosupresivními přípravky nebo přípravky olivňujícími imunitu je doporučeno se vyhnout.
- Nutnost poučit pacienta, aby neprodleně hlásil známky a příznaky infekcí svému předepisujícímu lékaři během léčby přípravkem GILENYA a až dva měsíce po jejím skončení.
- Specifická doporučení ohledně vakcinace pacientů začínajících s léčbou či během léčby přípravkem GILENYA.
- Nutnost úplného očního vyšetření 3-4 měsíce po zahájení léčby přípravkem GILENYA kvůli včasnému zachycení poškození zraku způsobeného lékem vyvolaným makulárním edémem.
- Nutnost očního vyšetření před zahájením a během léčby přípravkem GILENYA u pacientů s diabetes mellitus nebo s anamnézou uveitidy.
- Teratogenní riziko přípravku GILENYA: důležitost vyhnout se otěhotnění během léčby přípravkem GILENYA a nutnost potvrdit negativní výsledek těhotenského testu před zahájením terapie.
- Nutnost upozornit ženy ve fertilním věku na závažné riziko pro plod a nutnost užívání efektivní kontracepce během léčby přípravkem GILENYA a minimálně dva měsíce po jejím ukončení.
- Nutnost kontroly jaterních funkcí před zahájením léčby přípravkem GILENYA a dále v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci léčby a pravidelně poté.
- Nutnost vybavit pacienta Kartou pro pacienta.

Karta pro pacienta bude obsahovat následující hlavní sdělení:

- Nutnost monitorovat srdeční rytmus po první dávce přípravku GILENYA (nebo v případě že byla poslední dávka přípravku GILENYA podána před více jak dvěma týdny) minimálně po dobu 6 hodin kvůli známám a příznakům bradykardie.
- Nutnost neprodleně hlásit známky a příznaky infekcí svému předepisujícímu lékaři během léčby přípravkem GILENYA a až dva měsíce po jejím skončení.
- Nutnost neprodleně hlásit známky zhoršení zraku svému předepisujícímu lékaři během léčby přípravkem GILENYA a až dva měsíce po jejím skončení.
- Ženy ve fertilním věku musí užívat efektivní kontracepci během léčby přípravkem GILENYA a až dva měsíce po jejím skončení. Jakékoli těhotenství (záměrné či náhodné) během léčby přípravkem GILENYA a až dva měsíce po jejím skončení musí být neprodleně hlášeno předepisujícímu lékaři: měl by být poskytnut kontakt na informační středisko teratogenicity, pokud je k dispozici.
- Nutnost kontroly jaterních funkcí před zahájením léčby přípravkem GILENYA a dále v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci léčby a pravidelně poté.

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 0,5 mg tvrdé tobolky
Fingolimodum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

28 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/677/005 28 tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

GILENYA 0,5 mg

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 0,5 mg fingolimodum (ve formě hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7 tvrdých tobolek
28 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Týden
Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/677/002

7 tobolek

EU/1/11/677/003

28 tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

GILENYA 0,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA 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 0,5 mg fingolimodum (ve formě hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Vícenásobné balení obsahující 84 (3 balení po 28) tvrdých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

GILENYA 0,5 mg

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 0,5 mg fingolimodum (ve formě hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

28 tvrdých tobolek
Složka vícečetného balení skládajícího se ze 3 krabiček, každá obsahuje 28 tvrdých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Týden
Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/677/004

84 tobolek (3 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

GILENYA 0,5 mg

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 0,5 mg fingolimodum (ve formě hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7 tvrdých tobolek (v jednodávkových blistrech)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/677/001 7 tobolek (v jednodávkových blistrech)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

GILENYA 0,5 mg

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 0,5 mg tvrdé tobolky Fingolimodum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- 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 Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

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. 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, přesněji:

U pacientů, kteří neodpovídají na léčbu interferonem beta (jiná léčba 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 atakami (relapsy) příznaků nervového systému, které odrážejí 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 snížením 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.

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** (pokud se nejedná o konkrétní typ kožního nádoru zvaného bazocelulární karcinom - bazaliom).
- jestliže máte **závažné jaterní problémy**.
- **jestliže jste alergický/á** (přecitlivělý/á) na fingolimod nebo na kteroukoli další složku přípravku Gilenya.

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

Zvláštní opatření při použití přípravku Gilenya je zapotřebí

Poradte se se svým lékařem předtím, než začnete užívat přípravek Gilenya.

- **jestliže užíváte léky na nepravidelnou srdeční činnost**, jako jsou chinidin, disopyramid, amiodaron nebo sotalol.
- **jestliže máte pomalou srdeční činnost v klidu** (méně než 55 úderů za minutu), jestliže užíváte léky (například betablokátory), které zpomalují srdeční frekvenci, jestliže máte nepravidelnou či abnormální srdeční činnost nebo jste v minulosti někdy náhle ztratil(a) vědomí.
- jestliže máte jakékoli **srdeční potíže**.
- **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 způsobuje přípravek Gilenya zpomalení srdeční činnosti. V důsledku toho můžete cítit závrať 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 6 hodin po užití první dávky přípravku Gilenya, aby Vám mohla být poskytnuta potřebná léčba v případě nežádoucích účinků, které se vyskytují na počátku léčby. Totéž platí, pokud znovu zahajujete léčbu po přerušení delším než dva týdny.

Pokud máte nepravidelnou nebo abnormální srdeční činnost nebo jste v minulosti náhle ztratil(a) vědomí, Váš stav se může při léčbě přípravkem Gilenya dočasně zhoršit. Pokud se Vás to týká, Váš lékař může před zahájením léčby přípravkem Gilenya zkontrolovat Vaše srdce.

Totéž platí v případě, pokud máte pomalou srdeční činnost (méně než 55 úderů za minutu) nebo pokud užíváte léky nazývané betablokátory (které zpomalují srdeční frekvenci).

Jestliže jste nikdy neměl(a) plané neštovice: Jestliže jste nikdy neměl(a) plané neštovice, může být potřeba, aby Váš lékař zkontroloval 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 o jeden měsíc.

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, nebo se cítíte, jako když máte chřipku, kontaktujte ihned svého lékaře.

Makulární otok: Pokud trpíte nebo jste v minulosti trpěl(a) poruchou zraku nebo jinými známkami otoku centrální zrakové 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, neměl(a) byste přípravek Gilenya užívat. Přípravek Gilenya může způsobovat abnormální výsledky testů jaterních funkcí. Pravděpodobně nepozorujete žádné příznaky, ale pokud si všimnete zežloutnutí kůže nebo bělma očí, abnormálně tmavé moči nebo nevysvětlené nevolnosti 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 přerušit léčbu 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 přerušit léčbu přípravkem Gilenya.

Starší pacienti

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

Použití u dětí

Přípravek Gilenya není určen pro použití u dětí a dospívajících mladších 18 let, protože nebyl hodnocen v léčbě RS u pacientů mladších 18 let.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoliv z následujících léků:

- **Léky, které tlumí nebo moduluji imunitní systém**, včetně **ostatních léků užívaných k léčbě RS**, jako jsou interferon beta, glatiramer-acetát, natalizumab nebo mitoxantron. 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“).
- **Očkování**. Během léčby přípravkem Gilenya a až dva měsíce po jejím skončení byste neměl(a) být očkovan(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. Lékař se může rozhodnout nepředepsat Vám přípravek Gilenya, pokud užíváte některý z těchto léků, protože by mohl zesílit jejich účinek na nepravidelný srdeční rytmus.
- **Ostatní léky**: inhibitory proteázy, léky k potlačení infekcí jako je ketokonazol, azolová antimykotika, klaritromycin nebo telitromycin.

Těhotenství a kojení

Před zahájením léčby přípravkem Gilenya Vás může váš lékař požádat, abyste si provedla těhotenský test k vyloučení možnosti těhotenství. Během léčby přípravkem Gilenya a během dvou měsíců po jejím skončení byste neměla otěhotnět, protože existuje riziko poškození dítěte. Poradte se se svým lékařem ohledně spolehlivých metod k zabránění početí, které byste měla používat během léčby a dva měsíce po jejím ukončení.

Pokud otěhotníte během léčby přípravkem Gilenya, přestaňte tento lék užívat a okamžitě informujte svého lékaře. Vy a Váš lékař spolu rozhodnete, co bude nejlepší pro Vás a Vaše dítě.

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

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Váš lékař Vám řekne, zda Vaše onemocnění umožňuje, abyste mohl(a) bezpečně řídit dopravní prostředky 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 přípravek Gilenya přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka je jedna tobolka denně. Užívejte přípravek Gilenya jednou denně a zapijte ho sklenicí vody. 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.

Nepřekračujte doporučenou dávku.

Váš lékař může rozhodnout o přímé změně z terapie interferonem beta na přípravek Gilenya, pokud nebyly během předchozí léčby zjištěny žádné abnormality. Váš lékař může chtít udělat krevní test, aby tyto abnormality vyloučil. Po skončení užívání natalizumabu je doporučeno vyčkat 2-3 měsíce před zahájením užívání přípravku Gilenya.

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 vynecháte dávku, užijte další dávku dle plánu. Nezdvojujte 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. Zeptejte se svého lékaře, zda bude nutné, abyste první tobolku užil(a) v ordinaci nebo na klinice.

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

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

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

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s určitými četnostmi, které jsou určeny následovně:

Velmi časté:	postihují více než 1 pacienta z 10
Časté:	postihují 1 až 10 pacientů ze 100
Méně časté:	postihují 1 až 10 pacientů z 1000
Vzácné:	postihují 1 až 10 pacientů z 10000
Velmi vzácné:	postihují méně než 1 pacienta z 10000
Není známo:	četnost z dostupných údajů nelze určit.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné nebo se mohou závažnými stát

Časté:

- vlhký kašel, nepříjemné pocity na hrudi, horečka (příznaky onemocnění plic)
- Pocit nemoci s nevolností, zvracením, průjmem (příznaky střevních problémů)
- 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 a zarudlými skvrnami nebo puchýři na obličeji nebo na těle
- Pomalá srdeční činnost (bradykardie), nepravidelný srdeční rytmus

Méně časté:

- 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

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

Další nežádoucí účinky

Velmi časté

- Infekce chřipkovým virem s příznaky, jako jsou únava, zimnice, bolest v krku, bolesti kloubů nebo svalů, horečka
- Bolest hlavy
- Průjem
- Bolest zad
- Kašel
- Zvýšení krevní hladiny jaterního enzymu (ALT)

Časté

- Pocit tlaku nebo bolesti na tvářích a čele (zánět dutin, sinusitida)
- Mykotická (plísňová) infekce postihující kůži, vlasy nebo nehty (dermatofytóza)
- Závrať
- Brnění nebo necitlivost
- Silná bolest hlavy často doprovázená nevolností, zvracením a citlivostí ke světlu (známky migrény)
- Nízká hladina bílých krevních buněk (lymfocytů, leukocytů)
- Slabost
- Svědivá zarudlá pálící vyrážka (známky ekzému)
- Vypadávání vlasů
- Svědění
- Úbytek tělesné hmotnosti
- Dušnost
- Deprese
- Bolest oka
- 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)
- Zvýšení krevních hladin jaterních enzymů
- Zvýšení krevních hladin určitých lipidů (triglyceridů)

Méně časté

- Nízká hladina určitých bílých krevních buněk (neutrofilů)
- Deprese

Vzácné

- Poruchy krevních cév
- Poruchy nervového systému
- Rakovina lymfatického systému (lymfom)

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

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, **sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.**

5. JAK PŘÍPRAVEK GILENYA UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Gilenya nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

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

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

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Gilenya obsahuje

- Léčivou látkou je fingolimod. Jedna tobolka obsahuje 0,5 mg fingolimodu (ve formě hydrochloridu).
- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tobolky: magnesium-stearát, mannitol
Obal tobolky: žlutý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), želatina
Potiskový inkoust: šelak (E904), bezvodý ethanol, isopropylalkohol, butanol, propylenglykol, čištěná voda, roztok amoniaku 30 %, hydroxid draselný, černý oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), dimetikon

Jak přípravek Gilenya vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdé tobolky přípravku Gilenya 0,5 mg mají bílé neprůhledné tělo a jasně žluté neprůhledné víčko. Na víčku je černým inkoustem natištěno „FTY0.5mg“ a na těle jsou žlutým inkoustem natištěny dva pruhy.

Přípravek Gilenya je dostupný v baleních obsahujících 7 nebo 28 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

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