

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Gilenya 0,25 mg tvrdé kapsuly

Gilenya 0,5 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Gilenya 0,25 mg tvrdé kapsuly

Každá 0,25 mg kapsula obsahuje 0,25 mg fingolimodu (vo forme chloridu).

Gilenya 0,5 mg tvrdé kapsuly

Každá 0,5 mg kapsula obsahuje 0,5 mg fingolimodu (vo forme chloridu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Gilenya 0,25 mg tvrdé kapsuly

Kapsula veľkosti 16 mm s nažltlou nepriehľadnou vrchnou a spodnou časťou, s čiernou radiálnou potlačou „FTY 0.25 mg“ na vrchnej časti a čiernym radiálnym pruhom na spodnej časti.

Gilenya 0,5 mg tvrdé kapsuly

Kapsula veľkosti 16 mm s jasnožltou nepriehľadnou vrchnou časťou a bielou nepriehľadnou spodnou časťou; potlač čiernym atramentom „FTY0.5 mg“ na vrchnej časti a dva radiálne pruhy vytlačené na spodnej časti žltým atramentom.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Gilenya je indikovaná ako monoterapia modifikujúca ochorenie pri vysoko aktívnej relaps-remitujúcej sclerosis multiplex u nasledujúcich skupín dospelých pacientov a pediatrických pacientov vo veku 10 rokov a starších:

- Pacienti s vysoko aktívnym ochorením napriek podaniu úplného a primeraného cyklu aspoň jednej liečby modifikujúcej ochorenie (výnimky a informácie o dobách vyplavenia, pozri časti 4.4 a 5.1).
- alebo
- Pacienti s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou relaps-remitujúcou sclerosis multiplex, definovanou 2 alebo viacerými invalidizujúcimi relapsami počas jedného roka a s 1 alebo viacerými gadolínium sa zvýrazňujúcimi léziami na MRI mozgu alebo významným zvýšením počtu T2-lézií v porovnaní s predchádzajúcim nedávnym MRI.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a viesť lekár so skúsenosťami so sclerosis multiplex.

## Dávkovanie

U dospelých je odporúčaná dávka fingolimodu jedna 0,5 mg kapsula užívaná perorálne raz denne.

U pediatrických pacientov (vo veku 10 rokov a starších) závisí odporúčaná dávka od telesnej hmotnosti:

- Pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou  $\leq 40$  kg: jedna 0,25 mg kapsula užívaná perorálne raz denne.
- Pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou  $>40$  kg: jedna 0,5 mg kapsula užívaná perorálne raz denne.

Pediatrickí pacienti, ktorí začnú liečbu 0,25 mg kapsulami a neskôr dosiahnu stabilnú telesnú hmotnosť vyššiu ako 40 kg, majú prejsť na užívanie 0,5 mg kapsúl.

Pri zmene dennej dávky z 0,25 mg na 0,5 mg sa odporúča zopakovať rovnaké sledovanie po prvej dávke ako pri začatí liečby.

Rovnaké sledovanie po prvej dávke ako pri začatí liečby sa odporúča, keď sa podávanie preruší na:

- 1 deň alebo viac počas prvých 2 týždňov liečby.
- viac ako 7 dní počas 3. a 4. týždňa liečby.
- viac ako 2 týždne po jednom mesiaci liečby.

Ak prerušenie liečby trvá kratšie, ako sa uvádza vyššie, v liečbe sa má pokračovať nasledujúcou plánovanou dávkou (pozri časť 4.4).

## Osobitné skupiny

### Starší ľudia

Gilenya sa má používať opatrne u pacientov vo veku 65 rokov a starších pre nedostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 5.2).

### Porucha funkcie obličiek

Fingolimod sa neskúšal v pivotných štúdiách pri sclerosis multiplex u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Na základe štúdií klinickej farmakológie nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania u pacientov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek.

### Porucha funkcie pečene

Gilenya sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 4.3). Hoci u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku, pri začatí liečby u týchto pacientov je potrebná opatrnosť (pozri časti 4.4 a 5.2).

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť fingolimodu u detí vo veku menej ako 10 rokov neboli doteraz stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Veľmi obmedzené údaje sú dostupné u detí vo veku 10–12 rokov (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

## Spôsob podávania

Tento liek je určený na perorálne podávanie.

Gilenya sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Kapsuly sa majú vždy prehĺtať celé, neotvorené.

### 4.3 Kontraindikácie

- Syndróm imunodeficiencie.
- Pacienti so zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií, vrátane pacientov s oslabenou imunitou (vrátane tých, ktorí v súčasnosti dostávajú imunosupresívnu liečbu alebo ktorí majú imunitu oslabenú predchádzajúcou liečbou).
- Závažné aktívne infekcie, aktívne chronické infekcie (hepatitída, tuberkulóza).
- Aktívne malignity.
- Závažná porucha funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).
- Pacienti, ktorí mali v predchádzajúcich 6 mesiacoch infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris, mŕtvicu/prechodný ischemický záchvat, dekompenzované zlyhávanie srdca (ktoré si vyžaduje hospitalizáciu) alebo zlyhávanie srdca triedy III/IV podľa klasifikácie NYHA (New York Heart Association) (pozri časť 4.4).
- Pacienti so závažnými srdcovými arytmiami, ktoré si vyžadujú liečbu antiarytmickými liekmi triedy Ia alebo triedy III (pozri časť 4.4).
- Pacienti s druhým stupňom atrioventrikulárnej blokády typu Mobitz II alebo s tretím stupňom AV blokády alebo *sick-sinus* syndrómom, ak nemajú kardíostimulátor (pozri časť 4.4).
- Pacienti s východiskovým QTc intervalom  $\geq 500$  ms (pozri časť 4.4).
- Počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Bradyarytmia

Začatie liečby spôsobuje prechodný pokles srdcovej frekvencie a môže sa spájať aj so spomalením átrioventrikulárneho prevodu, vrátane výskytu ojedinelých prípadov prechodnej kompletnej átrioventrikulárnej blokády, ktorá spontánne vymizla (pozri časti 4.8 a 5.1).

Po podaní prvej dávky dochádza k poklesu srdcovej frekvencie do jednej hodiny a pokles je maximálny do 6 hodín. Tento účinok po podaní dávky pretrváva počas nasledujúcich dní, hoci zvyčajne miernejší, a obvykle ustupuje počas ďalších týždňov. Pri pokračujúcom užívaní sa priemerná srdcová frekvencia vráti k východiskovým hodnotám do jedného mesiaca. Avšak jednotliví pacienti sa nemusia vrátiť k východiskovej srdcovej frekvencii do konca prvého mesiaca. Poruchy vedenia boli spravidla prechodné a asymptomatické. Obvykle nevyžadovali liečbu a vymizli v priebehu prvých 24 hodín liečby. V prípade potreby je možné pokles srdcovej frekvencie, vyvolaný fingolimodom, zvrátiť parenterálnym podaním atropínu alebo izoprenalínu.

Všetkým pacientom má byť nasnímaný elektrokardiogram a zmeraný krvný tlak pred prvým podaním Gilenye a 6 hodín po ňom. Všetkých pacientov je potrebné sledovať počas 6 hodín pre prejavy a príznaky bradykardie s meraním srdcovej frekvencie a krvného tlaku každú hodinu. Počas 6-hodinovej pozorovacej doby sa odporúča kontinuálne monitorovanie EKG v reálnom čase.

Rovnaké bezpečnostné opatrenia ako pri prvej dávke sa odporúčajú, keď sa pacientom zmení denná dávka z 0,25 mg na 0,5 mg.

Ak sa po podaní dávky vyskytnú symptómy súvisiace s bradyarytmiou, majú sa urobiť patričné klinické opatrenia a sledovanie má pokračovať až do vymiznutia symptómov. Pokiaľ je počas sledovania po podaní prvej dávky potrebná u pacienta farmakologická intervencia, je potrebné zaistiť nočné sledovanie v zdravotníckom zariadení a sledovanie ako pri prvej dávke sa má zopakovať po druhej dávke Gilenye.

Pokiaľ je hodnota srdcovej frekvencie najnižšia po 6 hodinách od podania lieku (čo môže naznačovať, že maximálny farmakodynamický účinok na srdce sa ešte neprejavil), sledovanie sa má predĺžiť aspoň o 2 hodiny a až do opätovného zvýšenia srdcovej frekvencie. Okrem toho, ak je po 6 hodinách hodnota srdcovej frekvencie <45 bpm u dospelých, <55 bpm u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších, alebo <60 bpm u pediatrických pacientov vo veku od 10 do menej ako 12 rokov, alebo ak EKG vykazuje novovzniknutú átrioventrikulárnu blokádu druhého alebo vyššieho stupňa alebo ak vykazuje hodnotu QTc intervalu  $\geq 500$  msek, sledovanie sa má predĺžiť (aspoň cez noc), až pokiaľ sa nález neupraví. Výskyt átrioventrikulárnej blokády tretieho stupňa v ktoromkoľvek čase je tiež dôvodom na predĺžené sledovanie (aspoň cez noc).

Účinky na srdcovú frekvenciu a átrioventrikulárne vedenie sa môžu pri opätovnom podaní fingolimodu zopakovať v závislosti od toho, koľko trvá prerušenie podávania a koľko času uplynulo od začatia liečby. Rovnaké sledovanie pri prvej dávke ako pri začatí liečby sa odporúča, keď sa podávanie preruší (pozri časť 4.2).

U dospelých pacientov liečených fingolimodom boli hlásené veľmi zriedkavé prípady inverzie vlny T. V prípade inverzie vlny T sa má predpisujúci lekár uistiť, že nie sú prítomné žiadne súvisiace prejavy alebo príznaky ischémie myokardu. Pri podozrení na ischémiu myokardu sa odporúča konzultácia s kardiológom.

Z dôvodu rizika závažných porúch rytmu alebo závažnej bradykardie sa Gilenya nemá používať u pacientov so sinoatriálnym srdcovým blokom, anamnézou symptomatickej bradykardie, opakovanej synkopy alebo zastavenia srdca, alebo u pacientov s výrazným predĺžením QT (QTc > 470 ms [dospelé pacientky], QTc >460 ms [pediatrické pacientky] alebo > 450 ms [dospelí a pediatrickí pacienti mužského pohlavia]), nekontrolovanou hypertenziou alebo závažným spánkovým apnoe (pozri aj časť 4.3). U týchto pacientov je možné zväziť liečbu Gilenyou, iba ak očakávaný prínos preváži možné riziká, a pred začatím liečby je potrebná konzultácia s kardiológom na stanovenie adekvátneho sledovania. Pri začatí liečby sa odporúča aspoň predĺžené sledovanie počas noci (pozri aj časť 4.5).

Fingolimod sa neskúšal u pacientov s arytmiami vyžadujúcimi liečbu antiarytmikami triedy Ia (napr. chinidín, dizopyramid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol). Antiarytmiká triedy Ia a triedy III sa u pacientov s bradykardiou dávali do súvislosti s prípadmi *torsade de pointes* (pozri časť 4.3).

Skúsenosti s používaním Gilenye sú obmedzené u pacientov užívajúcich súčasne liečbu betablokátormi, blokátormi kalciového kanála, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu (ako napr. verapamil alebo diltiazem) alebo inými liečivami, ktoré môžu znižovať srdcovú frekvenciu (napr. ivabradín, digoxín, inhibítory cholinesterázy alebo pilokarpín). Keďže začatie liečby fingolimodom je spojené aj so spomalením srdcovej frekvencie (pozri časť 4.8, Bradyarytmia), súčasná liečba týmito liekmi počas začatia liečby môže byť spojená so závažnou bradykardiou a blokádu srdca. U pacientov súbežne liečených týmito liekmi liečba Gilenyou sa nemá začať z dôvodu možného aditívneho účinku na srdcovú frekvenciu (pozri časť 4.5). U týchto pacientov sa má zväziť liečba Gilenyou, iba ak očakávaný prínos preváži možné riziká. Ak sa uvažuje o začatí liečby Gilenyou, je potrebná pred začatím liečby konzultácia s kardiológom kvôli prechodu na lieky, ktoré neznižujú srdcovú frekvenciu. Pokiaľ nie je možné ukončiť liečbu znižujúcu srdcovú frekvenciu, je potrebná pre stanovenie adekvátneho sledovania po prvej dávke konzultácia s kardiológom, prinajmenšom sa odporúča predĺžené sledovanie aj počas noci (pozri aj časť 4.5).

### Interval QT

V podrobnej štúdií preskúmania intervalu QT pri dávkach 1,25 a 2,5 mg fingolimodu v rovnovážnom stave, keď bol ešte prítomný negatívny chronotropný účinok fingolimodu, podávanie fingolimodu spôsobilo predĺženie QTcI pri hornej hranici 90 % IS  $\leq 13,0$  ms. Pri fingolimode nie je žiadny vzťah medzi dávkou alebo expozíciou a odpoveďou vzhľadom na predĺženie QTcI. V súvislosti s liečbou fingolimodom nie je žiadny jednotný signál zvýšenej incidencie odľahlých hodnôt QTcI, buď absolútnych, alebo ako zmena oproti východiskovej hodnote.

Klinická významnosť týchto nálezov nie je známa. V štúdiách pri sclerosis multiplex sa nepozorovali klinicky významné účinky na predĺženie intervalu QTc, ale pacienti s rizikom predĺženia QT neboli zaradení do klinických štúdií.

Lieky, ktoré môžu predĺžiť interval QTc, je lepšie nepodávať pacientom s významnými rizikovými faktormi, napr. hypokaliémiou alebo vrodeným predĺžením QT.

### Imunosupresívne účinky

Fingolimod má imunosupresívny účinok, ktorý predisponuje pacientov na riziko infekcie, vrátane oportúnnych infekcií, ktoré môžu byť smrteľné a zvyšuje riziko rozvoja lymfómov a iných malignít, predovšetkým malignít kože. Lekári majú pacientov starostlivo sledovať, najmä tých, ktorí zároveň majú iné ochorenia alebo sú u nich prítomné známe faktory, ako napríklad predchádzajúca imunosupresívna liečba. Ak je podozrenie na toto riziko, lekár má v individuálnych prípadoch zvážiť ukončenie liečby (pozri časť 4.4 „Infekcie“ a „Kožné nádory“ a časť 4.8 „Lymfómy“).

### Infekcie

Základným farmakodynamickým účinkom fingolimodu je od dávky závislé zníženie počtu periférnych lymfocytov na 20-30 % východiskových hodnôt. Je to dôsledok reverzibilnej sekvestrácie lymfocytov v lymfatických tkanivách (pozri časť 5.1).

Pred začatím liečby Gilenyou majú byť k dispozícii nedávne (t.j. z predchádzajúcich 6 mesiacov alebo po skončení predchádzajúcej liečby) hodnoty úplného krvného obrazu (CBC). Hodnotenie CBC sa odporúča aj pravidelne počas liečby, a to po treťom mesiaci a neskôr najmenej raz za rok, a v prípade prejavov infekcie. Absolútny počet lymfocytov  $<0,2 \times 10^9/l$ , ak sa potvrdí, má mať za následok prerušenie liečby až do zotavenia, pretože v klinických skúšaníach sa liečba fingolimodom prerušila u pacientov s absolútnym počtom lymfocytov  $<0,2 \times 10^9/l$ .

Začatie liečby Gilenyou sa má odložiť u pacientov so závažnou aktívnou infekciou až do jej vymiznutia.

Účinky Gilenye na imunitný systém môžu zvýšiť riziko infekcií, vrátane oportúnnych infekcií (pozri časť 4.8). U pacientov so symptómami infekcie počas liečby sa majú použiť účinné diagnostické a terapeutické postupy. Pri hodnotení stavu pacienta, u ktorého je podozrenie na infekciu, ktorá môže byť závažná, sa má zvážiť odoslanie pacienta k lekárovi so skúsenosťami s liečbou infekcií. Pacientov je potrebné poučiť, aby počas liečby okamžite hlásili symptómy infekcie svojmu lekárovi.

Ak sa u pacienta vyvinie závažná infekcia, je potrebné zvážiť prerušenie liečby Gilenyou a pred jej opätovným začatím sa má prehodnotiť jej prínos a riziká.

Eliminácia fingolimodu po skončení liečby môže trvať až dva mesiace, preto je potrebné počas tohto obdobia naďalej venovať pozornosť infekciám. Pacientov je potrebné poučiť, aby hlásili symptómy infekcie počas 2 mesiacov od vysadenia fingolimodu.

### Herpetická vírusová infekcia

Závažné, život ohrozujúce a niekedy smrteľné prípady encefalitídy, meningitídy alebo meningoencefalitídy spôsobené vírusmi herpes simplex a varicella zoster sa vyskytli kedykoľvek počas liečby Gilenyou. Ak sa vyskytne herpetická encefalitída, meningitída alebo meningoencefalitída, je potrebné liečbu Gilenyou ukončiť a zahájiť vhodnú liečbu príslušnej infekcie.

Pred liečbou Gilenyou je potrebné u pacientov stanoviť imunitu proti varicеле (ovčím kiahňam). U pacientov, ktorí nemajú ovčie kiahne v anamnéze potvrdené zdravotníckym pracovníkom alebo dokumentovaný úplný cyklus očkovania vakcínou proti varicеле, sa pred začatím liečby fingolimodom odporúča urobiť test na protilátky proti vírusu varicella zoster (VZV). U pacientov bez protilátok sa odporúča úplný cyklus očkovania vakcínou proti varicеле pred začatím liečby fingolimodom (pozri časť 4.8). Začiatok liečby Gilenyou sa má odložiť o 1 mesiac, aby sa umožnilo dosiahnutie plného účinku vakcinácie.

#### Kryptokoková meningitída

Prípady kryptokokovej meningitídy (hubová infekcia), niekedy smrteľnej, boli hlásené pri používaní lieku po jeho uvedení na trh po približne 2-3 rokoch liečby, hoci presný vzťah s trvaním liečby nie je známy (pozri časť 4.8). U pacientov s príznakmi a prejavmi zodpovedajúcimi kryptokokovej meningitíde (napr. bolesťou hlavy sprevádzanou zmenami duševného stavu, ako je zmätenosť, halucinácie a/alebo zmeny osobnosti) je potrebné ihneď stanoviť diagnózu. Ak sa diagnostikuje kryptokoková meningitída, fingolimod sa musí vysadiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Ak je opätovné začatie liečby fingolimodom odôvodnené, je potrebná multidisciplinárna konzultácia (t.j. s odborníkom na infekčné choroby).

#### Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) bola hlásená počas liečby fingolimodom od zaregistrovania lieku (pozri časť 4.8). PML je oportúnna infekcia vyvolaná vírusom Johna Cunninghama (JCV), ktorá môže byť fatálna alebo môže spôsobiť závažné postihnutie. Prípady PML sa vyskytli po približne 2-3 rokoch podávania ako monoterapie bez predchádzajúcej expozície natalizumabu. Hoci odhadované riziko sa zrejme s kumulatívnou expozíciou časom zvyšuje, presný vzťah s trvaním liečby nie je známy. Ďalšie prípady PML sa vyskytli u pacientov, ktorí sa predtým liečili natalizumabom, ktorý má známu súvislosť s PML. PML sa môže vyskytnúť len v prítomnosti infekcie JCV. Pri testovaní na JCV je potrebné vziať do úvahy, že vplyv lymfopénie na presnosť testovania na protilátky proti JCV sa neskúmal u pacientov liečených fingolimodom. Treba tiež spomenúť, že negatívny výsledok testu na protilátky proti JCV nevylučuje možnosť neskoršej infekcie JCV. Pred začatím liečby fingolimodom má byť k dispozícii referenčné východiskové MRI (zvyčajne z predošlých 3 mesiacov). Nálezy na MRI môžu byť viditeľné skôr ako klinické prejavy a príznaky. Pri rutinnom MRI (v súlade s národnými a miestnymi odporúčaniami) majú lekári venovať pozornosť léziám naznačujúcim PML. MRI možno považovať za súčasť zvýšenej ostražitosti u pacientov, u ktorých sa predpokladá zvýšené riziko PML. Prípady asymptomatickej PML sa zaznamenali u pacientov liečených fingolimodom na základe nálezov na MRI a pozitívneho testu na DNA JCV v cerebrospinálnej tekutine. Pri podozrení na PML sa má okamžite vykonať vyšetrenie MRI na diagnostické účely a liečba fingolimodom sa má prerušiť až do vylúčenia PML.

#### Infekcia ľudským papilomavírusom

Infekcia ľudským papilomavírusom (HPV), vrátane papilómu, dysplázie, bradavíc a rakoviny súvisiacej s HPV, bola hlásená počas liečby fingolimodom po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.8). Vzhľadom na imunosupresívne vlastnosti fingolimodu sa má zvážiť vakcinácia proti HPV pred začatím liečby fingolimodom, pri čom sa majú zohľadniť odporúčania pre vakcináciu. Skrining rakoviny, vrátane Pap testu, sa odporúča ako pri štandardnej starostlivosti.

#### Makulárny edém

Makulárny edém so symptómami súvisiacimi so zrakom alebo bez nich bol hlásený u 0,5 % pacientov liečených 0,5 mg fingolimodu a vyskytoval sa prevažne počas prvých 3-4 mesiacov liečby (pozri časť 4.8). Preto sa odporúča vykonať oftalmologické vyšetrenie po 3-4 mesiacoch od začatia liečby. Ak pacienti hlásia poruchy zraku kedykoľvek v priebehu liečby, je potrebné vyšetriť očné pozadie vrátane makuly.

U pacientov s uveitídou v anamnéze a u pacientov, ktorí majú diabetes mellitus, je zvýšené riziko makulárneho edému (pozri časť 4.8). Fingolimod sa neskúšal u pacientov so sclerosis multiplex, ktorí majú súčasne diabetes mellitus. U pacientov, ktorí majú sclerosis multiplex a súčasne diabetes mellitus alebo uveitídu v anamnéze, sa odporúča oftalmologické vyšetrenie pred začatím liečby a následné vyšetrenia počas liečby.

Pokračovanie v liečbe u pacientov s makulárnym edémom sa nehodnotilo. Odporúča sa vysadiť Gilenyu, ak u pacienta vznikne makulárny edém. Pri rozhodovaní o tom, či sa liečba Gilenyu má alebo nemá znovu začať po ústupe makulárneho edému, je potrebné zohľadniť potenciálny prínos a riziká u individuálneho pacienta.

### Poškodenie pečene

U pacientov so sclerosis multiplex liečených fingolimodom sa zaznamenali zvýšené pečenevé enzýmy, najmä alanínaminotransferáza (ALT), ale aj gamaglutamyltransferáza (GGT) a aspartátaminotransferáza (AST). Boli tiež hlásené niektoré prípady akútneho zlyhania pečene vyžadujúce si transplantáciu pečene a klinicky významné poškodenie pečene. Znamky poškodenia pečene, vrátane výrazne zvýšených sérových pečenevých enzýmov a zvýšeného celkového bilirubínu, sa vyskytli už desať dní po prvej dávke a boli hlásené aj po dlhodobom používaní. V klinických skúšaníach sa zvýšenie ALT na 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN) alebo viac vyskytlo u 8,0 % dospelých pacientov liečených 0,5 mg fingolimodu v porovnaní s 1,9 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Zvýšenie na 5-násobok ULN sa vyskytlo u 1,8 % pacientov pri fingolimode a 0,9 % pacientov pri placebe. V klinických skúšaníach sa fingolimod vysadil, ak zvýšenie prekročilo 5-násobok ULN. Zvýšenie aminotransferáz pečene sa znovu vyskytlo pri opätovnom podaní niektorým pacientom, čo potvrdzuje súvislosť s fingolimodom. V klinických skúšaníach sa zvýšenie aminotransferáz vyskytlo kedykoľvek počas liečby, hoci väčšina prípadov sa vyskytla počas prvých 12 mesiacov. Hladiny aminotransferáz v sére sa vrátili na normálne hodnoty približne do 2 mesiacov od vysadenia fingolimodu.

Fingolimod sa neskúšal u pacientov s už prítomnou závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) a u týchto pacientov sa nemá používať (pozri časť 4.3).

Pre imunosupresívne vlastnosti fingolimodu sa má začiatok liečby odložiť u pacientov s aktívnou vírusovou hepatítidou až do jej vymiznutia.

Pred začatím liečby majú byť k dispozícii nedávne (t.j. z predchádzajúcich 6 mesiacov) hladiny aminotransferáz a bilirubínu. Ak nie sú prítomné klinické symptómy, pečenevé aminotransferázy a sérový bilirubín sa majú skontrolovať po 1., 3., 6., 9. a 12. mesiaci liečby a neskôr v pravidelných intervaloch do 2 mesiacov po ukončení liečby Gilenyu. Ak nie sú prítomné klinické príznaky a ak sú pečenevé transaminázy vyššie ako 3, ale menej ako 5-násobok ULN bez zvýšenia sérového bilirubínu, má sa začať častejšie sledovanie vrátane merania sérového bilirubínu a alkalickéj fosfatázy (ALP), aby sa zistilo, či dôjde k ďalšiemu zvýšeniu a aby sa rozlíšila prítomnosť alternatívnej etiológie hepatálnej dysfunkcie. Ak sú pečenevé transaminázy najmenej 5-násobok ULN alebo najmenej 3-násobok ULN spojené s akýmkoľvek zvýšením sérového bilirubínu, je potrebné liečbu Gilenyu ukončiť. Monitorovanie pečene má pokračovať. Ak sa sérové hladiny vrátia do normálu (vrátane zistenia alternatívnej príčiny hepatálnej dysfunkcie), môže sa liečba Gilenyu znovu zahájiť na základe starostlivého posúdenia pomeru prínosu a rizika pre pacienta.

U pacientov, u ktorých sa objavia symptómy naznačujúce dysfunkciu pečene, napr. nevysvetlená nauzea, vracanie, bolesť brucha, únava, nechutenstvo alebo žltacka a/alebo tmavý moč, je potrebné ihneď skontrolovať pečenevé enzýmy a bilirubín a ak sa potvrdí významná porucha funkcie pečene, liečba sa má vysadiť. Liečba sa nesmie obnoviť, pokiaľ nie je možné stanoviť pravdepodobnú alternatívnu etiológiu prejavov a symptómov poškodenia pečene.

Hoci žiadne údaje nepotvrdzujú, že u pacientov s už prítomným ochorením pečene je zvýšené riziko výskytu zvýšených testov funkcie pečene, keď užívajú Gilenyu, pri použití Gilenye u pacientov s významným ochorením pečene v anamnéze je potrebná opatrnosť.

### Účinky na tlak krvi

Pacienti, ktorých hypertenziu neznižili lieky, boli vylúčení z účasti na klinických skúšaní pred uvedením lieku na trh a osobitná starostlivosť je potrebná, ak sa Gilenou liečia pacienti s nezvládnutou hypertenziou.

V klinických skúšaní pri SM sa pacientom liečeným 0,5 mg fingolimodu v priemere zvýšil systolický tlak približne o 3 mmHg a diastolický tlak približne o 1 mmHg, čo sa prvý raz zistilo približne 1 mesiac po začatí liečby a pretrvávalo pri pokračujúcej liečbe. V štúdií kontrolovanej placebom trvajúcej 2 roky sa hypertenzia zaznamenala ako nežiaduca udalosť u 6,5 % pacientov pri 0,5 mg fingolimodu a u 3,3 % pacientov pri placebe. Krvný tlak sa má preto pravidelne kontrolovať počas liečby.

### Účinky na dýchanie

Pri liečbe fingolimodom sa pozoroval malý, od dávky závislý pokles hodnôt úsilného výdychového objemu (FEV<sub>1</sub>) a difúznej kapacity pre oxid uhoľnatý (DLCO), ktorý sa začal v 1. mesiaci a potom zostal stabilný. Gilenya sa má používať opatrne u pacientov so závažným ochorením dýchacej sústavy, pľúcnou fibrózou a chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (pozri časť 4.8).

### Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie

Zriedkavé prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES) sa zaznamenali pri dávke 0,5 mg v klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.8). Hlásené symptómy zahŕňali náhly nástup silnej bolesti hlavy, nauzey, vracania, zmeneného duševného stavu, porúch videnia a kŕčov. Symptómy PRES sú obvykle reverzibilné, ale môžu sa vyvinúť do ischemickej mozgovej príhody alebo krvácania do mozgu. Oneskorenie stanovenia diagnózy a liečby môže viesť k trvalým neurologickým následkom. Pri podozrení na PRES sa má Gilenya vysadiť.

### Predchádzajúce podanie imunosupresívnej alebo imunomodulačnej liečby

Klinické skúšaní na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti fingolimodu pri zmene liečby pacientov z teriflunomidu, dimetylfumarátu alebo alemtuzumabu na Gilenyu sa nevykonali. Pri prechode pacientov z inej liečby modifikujúcej ochorenie na Gilenyu sa musí vziať do úvahy eliminačný polčas a spôsob účinku tejto inej liečby, aby sa zabránilo aditívnemu účinku na imunitu a súčasne sa minimalizovalo riziko reaktivácie ochorenia. Pred začatím podávania Gilenye sa odporúča CBC, aby sa overilo, že vymizli účinky predchádzajúcej liečby na imunitu (t.j. cytopénia).

Gilenyu možno spravidla začať podávať ihneď po vysadení interferónu alebo glatirameracetátu.

Pri dimetylfumaráte má byť doba vyplavenia dostatočná na zotavenie CBC pred začatím liečby Gilenou.

Vzhľadom na dlhý eliminačný polčas natalizumabu trvá eliminácia zvyčajne až 2-3 mesiace po jeho vysadení. Teriflunomid sa eliminuje z plazmy tiež pomaly. Bez zrýchleného procesu eliminácie môže klírens teriflunomidu z plazmy trvať niekoľko mesiacov až 2 roky. Odporúča sa zrýchlený proces eliminácie teriflunomidu, ako je definovaný v jeho súhrne charakteristických vlastností lieku, alternatívou je doba vyplavenia, ktorá nemá byť kratšia ako 3,5 mesiaca. Vzhľadom na možné súbežné účinky na imunitu sa pri zmene liečby pacientov z natalizumabu alebo teriflunomidu na Gilenyu vyžaduje opatrnosť.

Alemtuzumab má silné a dlhodobé imunosupresívne účinky. Keďže skutočné trvanie týchto účinkov nie je známe, začať liečbou Gilenyou po alemtuzumabe sa neodporúča, pokiaľ prínos takejto liečby nie je jednoznačne väčší ako riziká pre jednotlivého pacienta.

Rozhodnutie podať dlhodobú súbežnú liečbu kortikosteroidmi sa má starostlivo zvážiť.

#### Súbežné podávanie so silnými induktormi CYP450

Kombinácia fingolimodu so silnými induktormi CYP450 sa má používať opatrne. Súbežné používanie s ľubovníkom bodkovaným sa neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Malignity

##### Kožné malignity

U pacientov, ktorí dostávali Gilenyu, sa zaznamenal bazocelulárny karcinóm (BCC) a iné kožné nádory, vrátane malígneho melanómu, spinocelulárneho karcinómu, Kaposiho sarkómu a karcinómu z Merkelových buniek (pozri časť 4.8). Je potrebné venovať pozornosť kožným léziám a odporúča sa vyšetrenie kože na začiatku liečby a potom každých 6 až 12 mesiacov na základe klinického zváženia. Pri zistení podozrivých lézií sa má pacient odporučiť na vyšetrenie dermatológom.

Keďže existuje potenciálne riziko rastu kožných malignít, pacientov liečených fingolimodom treba poučiť, aby sa nevystavovali slnečnému žiareniu bez ochrany. Títo pacienti sa nemajú súbežne liečiť fototerapiou UVB-žiarením ani PUVA-fotochemoterapiou.

##### Lymfómy

Prípady lymfómu sa vyskytli v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.8). Hlásené boli prípady rôzneho typu, najmä non-Hodgkinov lymfóm, vrátane B-bunkových a T-bunkových lymfómov. Zaznamenali sa prípady kožného T-bunkového lymfómu (*mycosis fungoides*). Zaznamenal sa tiež fatálny prípad B-bunkového lymfómu s pozitivitou na Epsteinov-Barrovej vírus (EBV). Pri podozrení na lymfóm sa má liečba vysadiť.

#### Ženy vo fertilnom veku

Kvôli riziku pre plod je fingolimod počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, kontraindikovaný. Pred zahájením liečby musia byť ženy vo fertilnom veku informované o riziku pre plod, musia mať negatívny výsledok testu na graviditu a musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 2 mesiace po jej ukončení (pozri časti 4.3 a 4.6 a informácie obsiahnuté v balíku informácií pre lekára).

#### Tumefaktívne lézie

Po uvedení lieku na trh boli hlásené zriedkavé prípady tumefaktívnych lézií spojených s relapsom sclerosis multiplex. V prípade závažných relapsov je potrebné vykonať MRI vyšetrenie na vylúčenie prítomnosti tumefaktívnych lézií. V každom jednom prípade musí lekár s ohľadom na individuálny pomer prínosov a rizík zvážiť ukončenie liečby.

#### Návrat aktivity ochorenia („rebound“) po ukončení liečby fingolimodom

Po uvedení lieku na trh sa zriedkavo u niektorých pacientov, ktorí ukončili liečbu fingolimodom, vyskytlo závažné zhoršenie ochorenia, ktoré sa vo všeobecnosti pozorovalo do 12 týždňov, ale bolo hlásené aj do 24 týždňov od ukončenia liečby fingolimodom. Pri ukončení liečby je preto potrebná opatrnosť. Ak je ukončenie liečby fingolimodom nevyhnutné, do úvahy treba vziať možnosť rekurencie výnimočne vysokej aktivity ochorenia a u pacientov je potrebné sledovať relevantné príznaky a prejavy a podľa potreby zahájiť vhodnú liečbu (pozri nižšie „Ukončenie liečby“).

## Ukončenie liečby

Keď sa rozhodne o ukončení liečby Gilenyou, je potrebné obdobie 6 týždňov bez liečby, aby fingolimod vzhľadom na svoj polčas eliminoval z obehu (pozri časť 5.2). U väčšiny pacientov sa počty lymfocytov postupne vrátia do normálneho rozmedzia za 1-2 mesiace od ukončenia liečby (pozri časť 5.1), u niektorých pacientov však môže trvať úplne zotavenie výrazne dlhšie. Začatie iných druhov liečby počas tohto obdobia bude mať za následok súbežnú expozíciu fingolimodu. Použitie imunosupresív krátko po vysadení Gilenye môže viesť k aditívnemu účinku na imunitný systém, preto je potrebná opatnosť.

Kvôli riziku opätovného návratu ochorenia sa pri ukončení liečby fingolimodom odporúča opatnosť (pozri „Návrat aktivity ochorenia („rebound“) po ukončení liečby fingolimodom“ vyššie). Ak je ukončenie liečby Gilenyou považované za nevyhnutné, pacientov je v tom čase potrebné sledovať na relevantné príznaky možného návratu ochorenia.

## Interferencia so sérologickým testovaním

Keďže fingolimod znižuje počet lymfocytov v krvi redistribúciou v sekundárnych lymfatických orgánoch, u pacientov liečených Gilenyou sa počty lymfocytov v periférnej krvi nemôžu použiť na vyhodnotenie stavu podskupín lymfocytov. Laboratórne testy, na ktorých sa podieľajú cirkulujúce mononukleárne bunky, vyžadujú pre znížený počet cirkulujúcich lymfocytov väčšie objemy krvi.

## Pediatrická populácia

Profil bezpečnosti u pediatrických pacientov je podobný ako u dospelých a upozornenia a bezpečnostné opatrenia pre dospelých preto platia aj pre pediatrických pacientov.

Pri predpisovaní Gilenye pediatrickým pacientom je potrebné pamätať najmä na nasledovné:

- V čase prvej dávky sa majú dodržiavať bezpečnostné opatrenia (pozri vyššie „Bradyarytmia“). Rovnaké bezpečnostné opatrenia ako pri prvej dávke sa odporúčajú, keď sa pacientom zmení denná dávka z 0,25 mg na 0,5 mg.
- V kontrolovanom pediatrickom klinickom skúšaní D2311 boli hlásené prípady epileptických záchvatov, úzkosti, depresívnej nálady a depresie s vyššou incidenciou u pacientov liečených fingolimodom v porovnaní s pacientmi liečenými interferónom beta-1a. U tejto podskupiny populácie sa vyžaduje opatnosť (pozri „Pediatrická populácia“ v časti 4.8).
- Ojedinelé mierne zvýšenia bilirubínu sa zaznamenali u pediatrických pacientov liečených Gilenyou.
- Odporúča sa, aby sa u pediatrických pacientov pred začatím liečby Gilenyou ukončili všetky očkovania v súlade s platnými smernicami o imunizácii (pozri vyššie „Infekcie“).
- Dostupné sú veľmi obmedzené údaje u detí vo veku 10–12 rokov, s hmotnosťou nižšou ako 40 kg alebo s hodnotou <2 na stupnici podľa Tannera (pozri časti 4.8 a 5.1). Vzhľadom na veľmi obmedzené poznatky dostupné z klinickej štúdie sa u týchto podskupín vyžaduje opatnosť.
- Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatickej populácie nie sú dostupné.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Cytostatická, imunomodulačná alebo imunosupresívna liečba

Cytostatická, imunomodulačná alebo imunosupresívna liečba sa nemá podávať súbežne pre riziko aditívnych účinkov na imunitný systém (pozri časti 4.3 a 4.4).

Opatrne je tiež potrebné postupovať pri zmene liečby pacientov dlhodobo pôsobiacimi liekmi s účinkom na imunitný systém, napr. natalizumabom, teriflunomidom alebo mitoxantrónom (pozri časť 4.4). V klinických štúdiách pri sclerosis multiplex sa súbežná liečba relapsov krátkym cyklom kortikosteroidov nespájala so zvýšeným výskytom infekcií.

## Vakcinácia

Počas liečby Gilenyou a do dvoch mesiacov od jej ukončenia môže byť vakcinácia menej účinná. Použitie živých oslabených vakcín môže sprevádzať riziko infekcií, preto je potrebné sa mu vyhnúť (pozri časti 4.4 a 4.8).

## Látky vyvolávajúce bradykardiu

Fingolimod sa sledoval v kombinácii s atenololom a diltiazemom. Pri podávaní fingolimodu s atenololom v štúdiu interakcií u zdravých dobrovoľníkov sa na začiatku liečby fingolimodom znížila srdcová frekvencia o ďalších 15 %, čo je účinok, ktorý sa nepozoruje pri diltiazeme. Liečba Gilenyou sa nemá začať u pacientov užívajúcich betablokátory alebo iné látky, ktoré môžu znížiť srdcovú frekvenciu, napr. antiarytmiká triedy Ia a III, blokátory kalciových kanálov (ako napr. verapamil alebo diltiazem), ivabradín, digoxín, anticholinesterázy alebo pilokarpín, z dôvodu možných aditívnych účinkov na srdcovú frekvenciu (pozri časti 4.4 a 4.8). Ak sa u takýchto pacientov uvažuje o začatí liečby Gilenyou, je potrebná konzultácia s kardiológom kvôli prechodu na lieky, ktoré neznižujú srdcovú frekvenciu alebo adekvátnemu sledovaniu pri začatí liečby, pokiaľ nie je možné ukončiť podávanie liekov znižujúcich srdcovú frekvenciu, prinajmenšom sa odporúča sledovanie aj počas noci.

## Ovplyvnenie farmakokinetiky fingolimodu inými látkami

Fingolimod sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP4F2. Iné enzýmy, napr. CYP3A4, sa môžu tiež podieľať na jeho metabolizme, najmä v prípade silnej indukcie CYP3A4. Neočakáva sa vplyv silných inhibítorov transportných bielkovín na dispozíciu fingolimodu. Inhibícia CYP4F2 pri súbežnom podávaní fingolimodu s ketokonazolom spôsobila 1,7-násobné zvýšenie expozície (AUC) fingolimodu a fingolimodfosfátu. Opatrnosť je potrebná pri látkach, ktoré môžu inhibovať CYP3A4 (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, niektoré makrolidové zlúčeniny, napr. klaritromycín alebo telitromycín).

Súčasné podanie 600 mg karbamazepínu dvakrát denne v rovnovážnom stave a jednorazovej dávky 2 mg fingolimodu znížilo AUC fingolimodu a jeho metabolitu približne o 40 %. Iné silné induktory enzýmu CYP3A4, napr. rifampicín, fenobarbital, fenytoín, efavirenz a ľubovník bodkovaný, môžu znížiť AUC fingolimodu a jeho metabolitu minimálne v rovnakej miere. Keďže sa tým môže prípadne zhoršiť účinnosť, pri ich súbežnom podávaní je potrebná opatrnosť. Súbežné podávanie s ľubovníkom bodkovaným sa však neodporúča (pozri časť 4.4).

## Ovplyvnenie farmakokinetiky iných látok fingolimodom

Fingolimod pravdepodobne neinteraguje s látkami, ktoré sa eliminujú prevažne prostredníctvom enzýmov CYP450 alebo substrátmi hlavných transportných bielkovín.

Súbežné podávanie fingolimodu s cyklosporínom nevyvolalo žiadne zmeny expozície cyklosporínu alebo fingolimodu. Preto sa neočakáva, že by fingolimod menil farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4.

Súbežné podávanie fingolimodu s perorálnymi kontraceptívami (etinylestradiolom a levonorgestrelom) nevyvolalo zmeny v expozícii perorálnym kontraceptívam. Interakčné štúdie s perorálnymi kontraceptívami obsahujúcimi iné gestagény sa nevykonali, ale neočakáva sa účinok fingolimodu na ich expozíciu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy v reprodukčnom veku / Antikoncepcia u žien

Fingolimod je kontraindikovaný u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.3), preto pred začatím liečby musí byť u žien v reprodukčnom veku k dispozícii negatívny výsledok testu na graviditu a má sa poskytnúť poradenstvo o závažnom riziku pre plod. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby Gilenyou, keďže eliminácia fingolimodu z tela trvá približne 2 mesiace od ukončenia liečby (pozri časť 4.4).

Špecifické opatrenia sú tiež zahrnuté v balíku informácií pre lekára. Tieto opatrenia musia byť implementované predtým, ako sa fingolimod predpíše pacientom ženského pohlavy a počas liečby.

Pri ukončení liečby fingolimodom z dôvodu plánovania gravidity je potrebné vziať do úvahy možný návrat aktivity ochorenia (pozri časť 4.4).

### Gravidita

Údaje po uvedení lieku na trh na základe použitia u ľudí naznačujú, že používanie fingolimodu podávaného počas tehotenstva je spojené s 2-násobným zvýšením rizika závažných kongenitálnych malformácií v porovnaní s výskytom pozorovaným u bežnej populácie (2-3 %; EUROCAT).

Nasledujúce závažné malformácie boli zaznamenané najčastejšie:

- vrodené srdcové poruchy, ako napríklad defekty predsieňového a komorového septa, Fallotova tetralógia
- abnormality obličiek
- abnormality kostrovej a svalovej sústavy.

Nie sú žiadne údaje o účinkoch fingolimodu na pôrodné sťahy a pôrod.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane uhynutia plodov a orgánových poškodení, najmä pretrvávajúceho *truncus arteriosus* a defektu medzikomorovej priehradky (pozri časť 5.3). Navyše o receptore ovplyvňovanom fingolimodom (receptor sfingozín-1-fosfátu) je známe, že sa podieľa na formovaní ciev počas embryogenézy.

Preto je fingolimod kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Liečba fingolimodom sa má ukončiť 2 mesiace pred plánovaním gravidity (pozri časť 4.4). Ak žena otehotnie počas liečby, fingolimod sa musí vysadiť. V takom prípade je potrebné poskytnúť lekársku pomoc týkajúcu sa rizika škodlivých účinkov na plod spojených s liečbou a vykonať ultrasonografické vyšetrenie.

### Dojčenie

Fingolimod sa vylučuje do mlieka zvierat pri podávaní počas laktácie (pozri časť 5.3). Ženy užívajúce Gilenyou nemajú dojčiť pre možné závažné nežiaduce reakcie na fingolimod u dojčiat.

### Fertilita

Údaje z predklinických štúdií nenaznačujú, že by sa fingolimod spájal so zvýšeným rizikom zníženej fertility (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fingolimod nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Príležitostne sa však môžu vyskytnúť závraty alebo ospalosť, keď sa začína liečba. Pri začatí liečby Gilenou sa odporúča pacientov 6 hodín pozorovať (pozri časť 4.4, Bradyarytmia).

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (incidencia  $\geq 10\%$ ) pri dávke 0,5 mg boli bolesť hlavy (24,5 %), zvýšenie pečeneových enzýmov (15,2 %), hnačka (12,6 %), kašeľ (12,3 %), chrípka (11,4 %), sinusitída (10,9 %) a bolesti chrbta (10,0 %).

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené z klinických skúšaní a odvodené zo spontánných hlásení a prípadov z literatúry na základe skúseností po uvedení na trh sú uvedené nižšie. Frekvencie boli definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Infekcie a nákazy</b>	
Veľmi časté:	Chrípka Sínusitída
Časté:	Infekcie spôsobené herpetickými vírusmi Bronchitída Tinea versicolor
Menej časté:	Pneumónia
Neznáme:	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)** Kryptokokové infekcie**
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	
Časté:	Bazocelulárny karcinóm
Menej časté	Malígnny melanóm****
Zriedkavé:	Lymfóm***
	Spinocelulárny karcinóm****
Veľmi zriedkavé:	Kaposiho sarkóm****
Neznáme	Karcinóm z Merkelových buniek***
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Časté:	Lymfopénia Leukopénia
Menej časté:	Trombocytopénia
Neznáme:	Autoimunitná hemolytická anémia*** Periférny edém***
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Neznáme:	Reakcie z precitlivenosti vrátane exantému, urtikárie a angioedému pri začatí liečby***
<b>Psychické poruchy</b>	
Časté:	Depresia
Menej časté:	Depresívna nálada

<b>Poruchy nervového systému</b>	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy
Časté:	Závraty Migréna
Menej časté:	Epileptický záchvat
Zriedkavé:	Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)*
Neznáme:	Závažné zhoršenie ochorenia po vysadení fingolimodu***
<b>Poruchy oka</b>	
Časté:	Neostré videnie
Menej časté:	Makulárny edém
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Časté:	Bradykardia Átrioventrikulárna blokáda
Veľmi zriedkavé:	Inverzia vlny T***
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté:	Hypertenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Veľmi časté:	Kašeľ
Časté:	Dyspnoe
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Veľmi časté:	Hnačka
Menej časté:	Nauzea***
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Neznáme:	Akútne zlyhanie pečene***
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Časté:	Ekzém Alopécia Pruritus
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Veľmi časté:	Bolesť chrbta
Časté:	Myalgia Artralgia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Časté:	Asténia
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Veľmi časté:	Zvýšené pečeňové enzýmy (zvýšená alanínaminotransferáza, gamaglutamyltransferáza, aspartátaminotransferáza)
Časté:	Pokles telesnej hmotnosti*** Zvýšené triacylglyceroly v krvi
Menej časté:	Znížený počet neutrofilov
* Kategória frekvencie bola založená na odhadovanej expozícii fingolimodu u približne 10 000 pacientov vo všetkých klinických skúšaníach.	
** PML a kryptokokové infekcie (vrátane prípadov kryptokokovej meningitídy) boli hlásené pri používaní lieku po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.4).	
*** Nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení a literatúry	
**** Kategória frekvencie a hodnotenie rizika sú založené na odhadovanej expozícii 0,5 mg fingolimodu u viac ako 24 000 pacientov vo všetkých klinických štúdiách.	

## Popis vybraných nežiaducich reakcií

### Infekcie

V klinických štúdiách pri sclerosis multiplex bol celkový výskyt infekcií (65,1 %) pri dávke 0,5 mg podobný ako pri placebe. Infekcie dolných dýchacích ciest, najmä bronchitída a v menšej miere herpetická infekcia a pneumónia, boli však častejšie u pacientov liečených fingolimodom. Niekoľko prípadov diseminovanej herpetickej infekcie, vrátane prípadov končiacich sa úmrtím, sa zaznamenalo aj pri dávke 0,5 mg.

Pri používaní lieku po jeho uvedení na trh sa zaznamenali prípady infekcií oportúnnymi patogénmi, a to vírusmi (napr. vírus varicella zoster [VZV], vírus Johna Cunninghama [JCV] vyvolávajúci progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu, vírus herpes simplex [HSV]), hubami (napr. kryptokoky, vrátane kryptokokovej meningitídy) alebo baktériami (napr. atypické mykobaktérie), z ktorých niektoré boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Infekcia ľudským papilomavírusom (HPV), vrátane papilómu, dysplázie, bradavíc a rakoviny súvisiacej s HPV, bola hlásená počas liečby fingolimodom po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.4). Vzhľadom na imunosupresívne vlastnosti fingolimodu sa má zvážiť vakcinácia proti HPV pred začatím liečby fingolimodom, pri čom sa majú zohľadniť odporúčania pre vakcináciu. Skrining rakoviny, vrátane Pap testu, sa odporúča ako pri štandardnej starostlivosti.

### Makulárny edém

V klinických štúdiách pri sclerosis multiplex sa makulárny edém vyskytol u 0,5 % pacientov liečených odporúčanou dávkou 0,5 mg a u 1,1 % pacientov liečených vyššou dávkou 1,25 mg. Väčšina prípadov sa vyskytla v priebehu prvých 3-4 mesiacov liečby. U niektorých pacientov sa prejavoval zahmleným videním alebo zníženou zrakovou ostrosťou, ale iní boli asymptomatickí a diagnostikovaní pri rutinnom oftalmologickom vyšetrení. Makulárny edém sa spravidla zlepšil alebo spontánne ustúpil po vysadení liečby. Riziko recidívy po opätovnom podaní liečby sa nehodnotilo.

Incidencia makulárneho edému je vyššia u pacientov so sclerosis multiplex, ktorí majú v anamnéze uveitídu (17 % s uveitídou v anamnéze oproti 0,6 % bez uveitídy v anamnéze). Gilenya sa neskúšala u pacientov so sclerosis multiplex, ktorí mali súčasne diabetes mellitus, čo je ochorenie, ktoré sa spája so zvýšeným rizikom makulárneho edému (pozri časť 4.4). V klinických štúdiách pri transplantácii obličky, do ktorých boli zaradení aj pacienti, ktorí mali diabetes mellitus, liečba 2,5 mg a 5 mg fingolimodu mala za následok zvýšenie incidencie makulárneho edému na 2-násobok.

### Bradarytmia

Začatie liečby spôsobuje prechodné zníženie srdcovej frekvencie a môže byť spojené aj so spomalením átrioventrikulárneho prevodu. V klinických štúdiách pri sclerosis multiplex sa maximálny pokles srdcovej frekvencie zaznamenal do 6 hodín od začatia liečby, s poklesom priemernej srdcovej frekvencie o 12-13 úderov za minútu pri 0,5 mg fingolimodu. Srdcová frekvencia nižšia ako 40 úderov za minútu u dospelých pacientov a nižšia ako 50 úderov za minútu u pediatrických pacientov sa zriedkavo pozorovala u pacientov užívajúcich fingolimod 0,5 mg. Priemerná srdcová frekvencia sa vrátila k východiskovým hodnotám do 1 mesiaca pravidelnej liečby. Bradykardia bola vo všeobecnosti asymptomatická, ale u niektorých pacientov sa objavili mierne až stredne závažné symptómy vrátane hypotenzie, závratov, únavy a/alebo palpitácií, ktoré zmizli do 24 hodín od začatia liečby (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

V klinických štúdiách pri sclerosis multiplex sa zistila na začiatku liečby átrioventrikulárna blokáda prvého stupňa (predĺžený PR interval na EKG) u dospelých a pediatrických pacientov. V klinických skúšaníach s dospelými sa vyskytla u 4,7 % pacientov pri 0,5 mg fingolimodu, u 2,8 % pacientov pri intramuskulárnom interferóne beta-1a a u 1,6 % pacientov pri placebe. Átrioventrikulárna blokáda druhého stupňa sa zistila u menej ako 0,2 % dospelých pacientov pri 0,5 mg fingolimodu. Po uvedení lieku na trh sa zaznamenali počas šesť hodinovej pozorovacej doby po podaní prvej dávky Gileny ojedinelé prípady prechodnej kompletnej átrioventrikulárnej blokády, ktorá spontánne vymizla. Pacienti sa zotavili spontánne. Poruchy prevodu zaznamenané počas klinických skúšaní aj po uvedení lieku na trh boli obvykle prechodné, asymptomatické a zmizli počas prvých 24 hodín od začatia liečby. Hoci väčšina pacientov nevyžadovala lekársku intervenciu, jeden pacient užívajúci Gilenyu 0,5 mg dostal izoprenalín proti asymptomatickej átrioventrikulárnej blokáde Mobitz I druhého stupňa.

Po uvedení lieku na trh sa ojedinele zaznamenal do 24 hodín po podaní prvej dávky oneskorený nástup reakcií, vrátane prechodnej asystolie a neobjasneného úmrtia. Tieto prípady boli skreslené súčasne podávanými liekmi a/alebo už existujúcim ochorením. Spojitosť týchto udalostí s Gilenou nie je známa.

#### Krvný tlak

V klinických štúdiách pri sclerosis multiplex sa užívanie 0,5 mg fingolimodu spájalo s priemerným zvýšením systolického tlaku približne o 3 mmHg a diastolického tlaku približne o 1 mmHg, ktoré sa prejavilo asi 1 mesiac po začatí liečby. Toto zvýšenie pretrvávalo pri pokračujúcej liečbe. Hypertenzia bola hlásená u 6,5 % pacientov pri 0,5 mg fingolimodu a u 3,3 % pacientov pri placebe. Po uvedení lieku na trh boli počas prvého mesiaca po začatí liečby a aj počas prvého dňa liečby hlásené prípady hypertenzie, ktoré môžu vyžadovať antihypertenzívnu liečbu alebo ukončenie liečby Gilenou (pozri aj časť 4.4, Účinky na tlak krvi).

#### Funkcia pečene

U dospelých a pediatrických pacientov so sclerosis multiplex liečených Gilenou sa zaznamenali zvýšené pečeňové enzýmy. V klinických štúdiách sa u 8,0 % dospelých pacientov liečených fingolimodom 0,5 mg vyskytlo asymptomatické zvýšenie sérových hladín ALT  $\geq 3x$  ULN (horná hranica normy) a u 1,8 % dospelých pacientov  $\geq 5x$  ULN. Zvýšenie pečeňových aminotransferáz sa u niektorých pacientov znovu objavilo po opätovnom podaní, čo svedčí o súvislosti s liekom. V klinických skúšaníach sa zvýšenie aminotransferáz vyskytlo kedykoľvek počas liečby, hoci väčšina prípadov sa vyskytla počas prvých 12 mesiacov. Hladiny ALT sa vrátili do normálu približne do 2 mesiacov od vysadenia liečby. U malého počtu pacientov (N=10 pri 1,25 mg, N=2 pri 0,5 mg), u ktorých došlo k zvýšeniu ALT  $\geq 5x$  ULN a ktorí pokračovali v liečbe fingolimodom, sa hladiny ALT vrátili do normálu približne do 5 mesiacov (pozri aj časť 4.4, Funkcia pečene).

#### Poruchy nervového systému

V klinických skúšaníach sa vyskytli zriedkavé udalosti postihujúce nervový systém u pacientov liečených vyššími dávkami fingolimodu (1,25 alebo 5 mg), zahŕňajúce ischemické a hemoragické mozgové príhody a neurologické atypické poruchy, napr. prípady podobné akútnej diseminovanej encefalomyelitíde (ADEM).

Prípady epileptických záchvatov vrátane status epilepticus boli hlásené pri použití fingolimodu v klinických štúdiách a po jej uvedení na trh.

#### Cievne poruchy

Zriedkavé prípady okluzívnej choroby periférnych tepien sa vyskytli u pacientov liečených vyššími dávkami fingolimodu (1,25 mg).

### Dýchacia sústava

Pri liečbe Gilenou sa pozoroval mierny, od dávky závislý pokles hodnôt objemu úsilného výdychu (FEV<sub>1</sub>) a difúznej kapacity pre oxid uhoľnatý (DLCO), ktorý sa objavil v 1. mesiaci a odvtedy zostal stabilný. Po 24 mesiacoch bol pokles v percentách prediktívneho FEV<sub>1</sub> oproti východiskovým hodnotám 2,7 % pri 0,5 mg fingolimodu a 1,2 % pri placebe, čo bol rozdiel, ktorý zmizol po ukončení liečby. Pri DLCO bol pokles po 24 mesiacoch 3,3 % pri 0,5 mg fingolimodu a 2,7 % pri placebe (pozri tiež časť 4.4, Účinky na dýchanie).

### Lymfómy

V klinických skúšaní, ako aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh sa vyskytli prípady lymfómov rozličných druhov, vrátane fatálneho prípadu B-bunkového lymfómu s pozitivitou na Epsteinov-Barrovej vírus (EBV). Incidencia prípadov non-Hodgkinových lymfómov (B-bunkových a T-bunkových) bola vyššia v klinických skúšaní, ako sa očakáva u všeobecnej populácie. Po uvedení lieku na trh bolo hlásených aj niekoľko prípadov T-bunkových lymfómov, vrátane prípadov kožného T-bunkového lymfómu (mycosis fungoides) (pozri tiež časť 4.4, Malignity).

### Hemofagocytový syndróm

Veľmi zriedkavé prípady hemofagocytového syndrómu (HPS) v spojení s infekciou končiace sa úmrtím boli hlásené u pacientov liečených fingolimodom. HPS je zriedkavé ochorenie, ktoré sa popisalo v súvislosti s infekciami, imunosupresiou a rôznymi autoimunitnými chorobami.

### Pediatrická populácia

V kontrolovanom pediatrickom klinickom skúšaní D2311 (pozri časť 5.1) bol profil bezpečnosti u pediatrických pacientov (vo veku od 10 do menej ako 18 rokov), ktorí dostávali fingolimod 0,25 mg alebo 0,5 mg denne, celkovo podobný, aký sa pozoroval u dospelých pacientov. V štúdiu sa však zaznamenalo viac neurologických a psychických porúch. Vzhľadom na veľmi obmedzené poznatky dostupné z klinickej štúdie sa u tejto podskupiny vyžaduje opatrnosť.

V pediatickej štúdiu boli hlásené prípady epileptických záchvatov u 5,6 % pacientov liečených fingolimodom a u 0,9 % pacientov liečených interferónom beta-1a.

Je známe, že depresia a úzkosť sa vyskytujú so zvýšenou frekvenciou u populácie so sclerosis multiplex. Depresia a úzkosť boli hlásené aj u pediatrických pacientov liečených fingolimodom.

Ojedinelé mierne zvýšenia bilirubínu sa zaznamenali u pediatrických pacientov liečených fingolimodom.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Jednorazové dávky až do 80-násobku odporúčanej dávky (0,5 mg) dobre znášali dospelí zdraví dobrovoľníci. Pri dávke 40 mg, 5 zo 6 osôb hlásilo mierne zvieranie alebo nepríjemné pocity v hrudníku, čo klinicky zodpovedalo slabej reaktivite dýchacích ciest.

Pri začatí liečby môže fingolimod vyvolať bradykardiu. Pokles srdcovej frekvencie zvyčajne začína do jednej hodiny od podania prvej dávky a je najprudší počas prvých šiestich hodín. Negatívny chronotropný účinok Gilenye pretrváva viac ako 6 hodín a počas následných dní liečby sa postupne oslabuje (detailne, pozri časť 4.4). Hlásené boli prípady pomalého átrioventrikulárneho prevodu s ojedinelými hláseniami prechodnej, spontánne vymiznúcej úplnej AV blokády (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ak dôjde k predávkovaniu pri prvom podaní Gilenye, je dôležité aspoň počas prvých 6 hodín sledovať pacienta kontinuálnym monitorovaním EKG v reálnom čase a meraním srdcovej frekvencie a krvného tlaku každú hodinu (pozri časť 4.4).

Navyše, ak je hodnota srdcovej frekvencie po 6 hodinách <45 bpm u dospelých, <55 bpm u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších, alebo <60 bpm u pediatrických pacientov vo veku od 10 rokov do menej ako 12 rokov, alebo ak EKG po 6 hodinách po prvej dávke vykazuje AV blokádu druhého alebo vyššieho stupňa alebo QTc interval  $\geq 500$  msek, monitorovanie je potrebné predĺžiť aj počas noci až do upravenia nálezu. Výskyt átrioventrikulárnej blokády tretieho stupňa v ktoromkoľvek čase je tiež dôvodom na predĺžené sledovanie, vrátane sledovania počas noci.

Dialýza ani výmena plazmy nemajú za následok odstránenie fingolimodu z tela.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA27

#### Mechanizmus účinku

Fingolimod je modulátor receptora sfingozín-1-fosfátu. Fingolimod sa metabolizuje sfingozínkinázou na aktívny metabolit fingolimodfosfát. Fingolimodfosfát sa viaže v nízkych nanomolárnych koncentráciách na receptor 1 sfingozín-1-fosfátu (S1P), ktorý sa nachádza na lymfocytoch, a ľahko prestupuje hematoencefalickú bariéru, aby sa naviazal na receptor 1 S1P nachádzajúci sa na nervových bunkách v centrálnom nervovom systéme (CNS). Svojím pôsobením ako funkčný antagonist receptorov S1P na lymfocytoch fingolimodfosfát blokuje schopnosť lymfocytov vystupovať z lymfatických uzlín, čím spôsobuje skôr redistribúciu ako redukciu lymfocytov. Štúdie na zvieratách ukázali, že táto redistribúcia zníži infiltráciu patogénnych lymfocytov vrátane prozápalových buniek Th17 do CNS, kde by sa podieľali na zápale nervov a poškodzovaní nervového tkaniva. Štúdie na zvieratách a pokusy *in vitro* naznačujú, že fingolimod môže účinkovať aj prostredníctvom interakcie s receptormi S1P na nervových bunkách.

#### Farmakodynamické účinky

V priebehu 4-6 hodín po prvej dávke 0,5 mg fingolimodu počet lymfocytov klesne na približne 75 % východiskovej hodnoty v periférnej krvi. Pri pokračujúcom dennom užívaní pokračuje pokles počtu lymfocytov počas obdobia dvoch týždňov a dosiahne minimálny počet približne 500 buniek/mikroliter alebo približne 30 % východiskovej hodnoty. 18 % pacientov dosiahlo minimálny počet pod 200 buniek/mikroliter pri najmenej jednom vyšetrení. Nízky počet lymfocytov sa udržiava pri dlhodobom dennom užívaní. Väčšina T a B lymfocytov pravidelne prechádza cez lymfatické orgány a toto sú bunky, ktoré fingolimod najviac ovplyvňuje. Približne 15-20 % T lymfocytov má fenotyp efektorovej pamäte, čo sú bunky, ktoré sú dôležité pre dohľad nad periférnou imunitou. Keďže táto podskupina lymfocytov spravidla neprechádza cez lymfatické orgány, nie je fingolimodom ovplyvnená. Nárast počtu periférnych lymfocytov je zrejmý po niekoľkých dňoch od vysadenia liečby fingolimodom a normálne počty sa obvykle dosiahnu po jednom až dvoch mesiacoch. Dlhodobé užívanie fingolimodu vedie k miernemu poklesu počtu neutrofilov na približne 80 % východiskových hodnôt. Fingolimod neovplyvňuje monocyty.

Fingolimod spôsobuje na začiatku liečby prechodný pokles srdcovej frekvencie a zníženie átrioventrikulárneho prevodu (pozri časti 4.4 a 4.8). Maximálny pokles srdcovej frekvencie sa pozoruje počas 6 hodín od užitia, pričom 70 % negatívneho chronotropného účinku sa dosahuje v prvý deň. Pri pokračujúcom podávaní sa srdcová frekvencia vráti na východiskové hodnoty do jedného mesiaca. Pokles srdcovej frekvencie vyvolaný fingolimodom môže zvrátiť parenterálne podanie atropínu alebo izoprenalínu. Zistilo sa, že aj inhalovaný salmeterol má mierny pozitívny chronotropný účinok. Na začiatku liečby fingolimodom dochádza k nárastu predčasných kontrakcií predsieni, ale nedochádza k zvýšeniu výskytu fibrilácií/flutteru predsieni alebo komorových arytmií alebo ektopie. Liečba fingolimodom sa nespája s poklesom ejekčnej frakcie srdca. Liečba fingolimodom neovplyvňuje autonómne reakcie srdca vrátane cirkadiálnych zmien srdcovej frekvencie a reakcie na záťaž.

S1P4 mohol čiastočne prispieť k účinku, ale nebol hlavným receptorom zodpovedným za pokles lymfocytov. Mechanizmus účinku bradykardie a vazokonstrikcie sa tiež skúmali *in vitro* na morčatách a na izolovanej králičej aorte a koronárnej artérii. Prišlo sa k záveru, že bradykardia môže byť primárne sprostredkovaná aktiváciou smerovania draslíkového kanála dovnútra alebo G-proteínom aktivovaného smerovania K<sup>+</sup> kanála (IKACH/GIRK) dovnútra a že vazokonstrikcia sa zdá byť sprostredkovaná Rho kinázou a mechanizmom závislým od vápnika.

Jednorazové alebo opakované podávanie fingolimodu v dávkach 0,5 a 1,25 mg počas dvoch týždňov sa nespája s preukázateľným zvýšením odporu dýchacích ciest, meraným ako FEV<sub>1</sub> a úsilný expiračný prietok (FEF) 25-75. Avšak jednorazové dávky fingolimodu  $\geq 5$  mg (10-násobok odporúčanej dávky) sa spájajú so zvýšením odporu dýchacích ciest závislým od dávky. Opakované podávanie fingolimodu v dávkach 0,5; 1,25 alebo 5 mg sa nespája so zhoršenou saturáciou alebo desaturáciou kyslíkom pri telesnej námahe alebo zvýšenou citlivosťou dýchacích ciest na metacholín. Osoby liečené fingolimodom majú normálnu bronchodilatačnú odpoveď na inhalačné betaagonisty.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť fingolimodu sa preukázala v dvoch štúdiách, ktoré hodnotili dávky 0,5 mg a 1,25 mg fingolimodu raz denne u dospelých pacientov s relaps-remitujúcou sclerosis multiplex (RRSM). Do oboch štúdií boli zaradení dospelí pacienti, ktorí prekonalí  $\geq 2$  relapsy počas predchádzajúcich 2 rokov alebo  $\geq 1$  relaps počas predchádzajúceho roka. Ich skóre rozšírenej Kurtzkeho škály funkčnej nespôsobilosti (EDSS) bolo medzi 0 a 5,5. Tretia štúdia zameraná na rovnakú populáciu dospelých pacientov sa skončila po zaregistrovaní Gilenye.

Štúdia D2301 (FREEDOMS) bola randomizovaná, dvojito slepá, placebom kontrolovaná štúdia fázy III trvajúca 2 roky u 1 272 pacientov (n=425 pri 0,5 mg, 429 pri 1,25 mg, 418 pri placebe). Hodnoty mediánu východiskových charakteristických znakov boli: vek 37 rokov, trvanie ochorenia 6,7 roka a skóre EDSS 2,0. Záverečné výsledky sú uvedené v Tabuľke 1. Nepreukázali sa žiadne významné rozdiely medzi dávkami 0,5 mg a 1,25 mg ani pri jednom z ukazovateľov.

**Tabuľka 1 Štúdia D2301 (FREEDOMS): hlavné výsledky**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Klinické ukazovatele</b>		
Frekvencia relapsov za rok (primárny ukazovateľ)	0,18**	0,40
Percentuálny podiel pacientov bez relapsov po 24 mesiacoch	70 %**	46 %
Podiel s progresiou invalidizácie potvrdenou po 3 mesiacoch†	17 %	24 %
Pomer rizika (95 % IS)	0,70 (0,52, 0,96)*	
<b>Ukazovatele MRI</b>		
Medián (priemer) počtu nových alebo zväčšujúcich sa T2-lézií počas 24 mesiacov	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Medián (priemer) počtu Gd-zvýrazňujúcich sa lézií po 24 mesiacoch	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Medián (priemer) % zmeny objemu mozgu počas 24 mesiacov	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progresia invalidizácie definovaná ako zvýšenie EDSS o 1 bod potvrdená o 3 mesiace neskôr.		
** p<0,001, *p<0,05 v porovnaní s placebom		
Všetky analýzy klinických ukazovateľov boli hodnotené pri liečebnom zámere (intent-to-treat). Analýzy MRI používali vyhodnotiteľný súbor údajov.		

Pacienti, ktorí ukončili 24 mesiacov základnej štúdie FREEDOMS, mohli byť zaradení do extenzie (D2301E1) so zaslepenou dávkou a dostávajú fingolimod. Celkovo sa extenzie zúčastnilo 920 pacientov (n=331 pokračovalo s 0,5 mg, 289 pokračovalo s 1,25 mg, 155 prešlo z placeba na 0,5 mg a 145 prešlo z placeba na 1,25 mg). Po 12 mesiacoch (36. mesiac) bolo ešte stále zaradených 856 pacientov (93 %). Medzi 24. a 36. mesiacom frekvencia relapsov za rok (ARR) u pacientov, ktorí dostávali 0,5 mg fingolimodu v základnej štúdii a zostali na dávke 0,5 mg, bola 0,17 (0,21 v základnej štúdii). ARR u pacientov, ktorí prešli z placeba na 0,5 mg fingolimodu, bola 0,22 (0,42 v základnej štúdii).

Porovnateľné výsledky sa zistili v opakovanej randomizovanej, dvojito slepej, placebom kontrolovanej štúdií fingolimodu fázy III trvajúcej 2 roky u 1 083 pacientov s RRMS (n=358 pri 0,5 mg, 370 pri 1,25 mg, 355 pri placebe) (D2309; FREEDOMS 2). Medián východiskových charakteristických hodnôt: vek 41 rokov, trvanie choroby 8,9 rokov, skóre EDSS 2,5.

**Tabuľka 2 Štúdia D2309 (FREEDOMS 2): hlavné výsledky**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Klinické ukazovatele</b>		
Frekvencia relapsov za rok (primárny ukazovateľ)	0,21**	0,40
Percentuálny podiel pacientov bez relapsov po 24 mesiacoch	71,5 %**	52,7 %
Podiel s progresiou invalidizácie potvrdenou po 3 mesiacoch†	25 %	29 %
Pomer rizika (95 % IS)	0,83 (0,61, 1,12)	
<b>Ukazovatele MRI</b>		
Medián (priemer) počtu nových alebo zväčšujúcich sa T2-lézií počas 24 mesiacov	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Medián (priemer) počtu Gd-zvýrazňujúcich sa lézií po 24 mesiacoch	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Medián (priemer) % zmeny objemu mozgu počas 24 mesiacov	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progresia invalidizácie definovaná ako zvýšenie EDSS o 1 bod potvrdená o 3 mesiace neskôr ** p<0,001 v porovnaní s placebom Všetky analýzy klinických ukazovateľov boli hodnotené pri liečebnom zámere (intent-to-treat). Analýzy MRI používali vyhodnotiteľný súbor údajov.		

Štúdia D2302 (TRANSFORMS) bola randomizovaná, dvojito slepá, dvojito maskovaná, účinným liekom (interferón beta-1a) kontrolovaná štúdia fázy III trvajúca 1 rok u 1 280 pacientov (n=429 pri 0,5 mg, 420 pri 1,25 mg, 431 pri interferóne beta-1a 30 µg podávanom intramuskulárnou injekciou raz za týždeň). Hodnoty mediánu východiskových charakteristických znakov boli: vek 36 rokov, trvanie ochorenia 5,9 roka a skóre EDSS 2,0. Záverečné výsledky sú uvedené v Tabuľke 3. Pri ukazovateľoch štúdie sa nepreukázali žiadne významné rozdiely medzi dávkami 0,5 mg a 1,25 mg.

**Tabuľka 3 Štúdia D2302 (TRANSFORMS): hlavné výsledky**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Interferón beta- 1a, 30 µg</b>
<b>Klinické ukazovatele</b>		
Frekvencia relapsov za rok (primárny ukazovateľ)	0,16**	0,33
Percentuálny podiel pacientov bez relapsov po 12 mesiacoch	83 %**	71 %
Podiel s progresiou invalidizácie potvrdenou po 3 mesiacoch†	6 %	8 %
Pomer rizika (95 % IS)	0,71 (0,42, 1,21)	
<b>Ukazovatele MRI</b>		
Medián (priemer) počtu nových alebo zväčšujúcich sa T2-lézií počas 12 mesiacov	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Medián (priemer) počtu Gd-zvýrazňujúcich sa lézií po 12 mesiacoch	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Medián (priemer) % zmeny objemu mozgu počas 12 mesiacov	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Progresia invalidizácie definovaná ako zvýšenie EDSS o 1 bod potvrdená o 3 mesiace neskôr.		
* p<0,01, ** p<0,001 v porovnaní s interferónom beta-1a		
Všetky analýzy klinických ukazovateľov boli hodnotené pri liečebnom zámere (intent-to-treat). Analýzy MRI používali vyhodnotiteľný súbor údajov.		

Pacienti, ktorí ukončili 12 mesiacov základnej štúdie TRANSFORMS, mohli byť zaradení do extenzie (D2302E1) so zaslepenou dávkou a dostávať fingolimod. Celkovo sa extenzie zúčastnilo 1 030 pacientov, avšak 3 z týchto pacientov nedostali liečbu (n=356 pokračovalo s 0,5 mg, 330 pokračovalo s 1,25 mg, 167 prešlo z interferónu beta-1a na 0,5 mg a 174 z interferónu beta-1a na 1,25 mg). Po 12 mesiacoch (24. mesiac) bolo ešte stále zaradených 882 pacientov (86 %). Medzi 12. a 24. mesiacom ARR u pacientov, ktorí dostávali 0,5 mg fingolimodu v základnej štúdii a zostali na dávke 0,5 mg, bola 0,20 (0,19 v základnej štúdii). ARR u pacientov, ktorí prešli z interferónu beta-1a na 0,5 mg fingolimodu, bola 0,33 (0,48 v základnej štúdii).

Zlúčené výsledky štúdií D2301 a D2302 ukázali zhodný a štatisticky významný pokles frekvencie relapsov prerátanej na rok v porovnaní s komparátorom v podskupinách definovaných pohlavím, vekom, predchádzajúcou liečbou sclerosis multiplex a východiskovou aktivitou ochorenia alebo stupňom invalidizácie.

Ďalšie analýzy údajov z klinických skúšaní ukazujú zhodné účinky liečby u podskupín pacientov s vysoko aktívnou relaps-remitujúcou sclerosis multiplex.

## Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť dávok fingolimodu 0,25 mg alebo 0,5 mg podávaných raz denne (dávka určená na základe telesnej hmotnosti a merania expozície) sa stanovili u pediatrických pacientov vo veku 10 až <18 rokov s relaps-remitujúcou sclerosis multiplex.

Štúdia D2311 (PARADIGMS) bola dvojito zaslepená, dvojito maskovaná, účinným liekom kontrolovaná štúdia s premenlivým trvaním do 24 mesiacov, s 215 pacientmi vo veku 10 až <18 rokov (n=107 liečených fingolimodom, 108 liečených interferénom beta-1a 30 µg podávaným intramuskulárnou injekciou raz týždenne).

Hodnoty mediánu východiskových charakteristík boli: vek 16 rokov, medián trvania choroby 1,5 roka a skóre EDSS 1,5. Väčšina pacientov mala stupeň 2 alebo vyšší podľa Tannera (94,4 %) a hmotnosť >40 kg (95,3 %). Celkovo 180 (84 %) pacientov ukončilo základnú fázu liečby skúšaným liekom (n=99 [92,5 %] fingolimodom, 81 [75 %] interferénom beta-1a). Výsledky sú uvedené v Tabuľke 4.

**Tabuľka 4 Štúdia D2311 (PARADIGMS): hlavné výsledky**

	<b>Fingolimod 0,25 mg alebo 0,5 mg</b>	<b>Interferón beta-1a 30 µg</b>
<b>Klinické ukazovatele</b>	N=107	N=107 <sup>#</sup>
Frekvencia relapsov za rok (primárny ukazovateľ)	0,122**	0,675
Percentuálny podiel pacientov bez relapsov po 24 mesiacoch	85,7**	38,8
<b>Ukazovatele MRI</b>		
Výskyt nových alebo novo sa zväčšujúcich T2-lézií za rok	n=106	n=102
Upravený priemer	4,393**	9,269
Počet Gd-zvýrazňujúcich sa T1-lézií pripadajúci na sken do 24 mesiacov	n=106	n=101
Upravený priemer	0,436**	1,282
Výskyt atrofie mozgu za rok oproti východiskovému stavu do 24 mesiacov	n=96	n=89
Priemer metódou najmenších štvorcov	-0,48*	-0,80
#	Jeden pacient randomizovaný na podávanie interferónu beta-1a intramuskulárnou injekciou nebol schopný prehliadať dvojito maskovanú medikáciu a ukončil účasť v štúdiu. Pacient bol vylúčený z úplného súboru na analýzu a bezpečnosť.	
*	p<0,05, ** p<0,001, v porovnaní s interferénom beta-1a.	
	Všetky analýzy klinických ukazovateľov sa vykonali s úplným súborom na analýzu.	

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické údaje sa získali u zdravých dospelých dobrovoľníkov, dospelých pacientov po transplantácii obličky a u dospelých pacientov so sclerosis multiplex.

Farmakologicky aktívny metabolit zodpovedný za účinnosť je fingolimodfosfát.

### Absorpcia

Absorpcia fingolimodu je pomalá ( $t_{max}$  12-16 hodín) a rozsiahla ( $\geq 85$  %). Zdanlivá absolútna perorálna biologická dostupnosť je 93 % (95 % interval spoľahlivosti: 79-111 %). Koncentrácie v krvi v rovnovážnom stave sa dosiahnu do 1 až 2 mesiacov pri podávaní raz denne a rovnovážne hladiny sú približne 10-násobne vyššie ako po začiatkovej dávke.

Požitie jedla nemení  $C_{max}$  alebo expozíciu (AUC) fingolimodu.  $C_{max}$  fingolimodfosfátu sa mierne znížila o 34 %, ale AUC sa nezmenila. Gilenyu možno preto užívať bez ohľadu na jedlo (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

Fingolimod sa vo veľkej miere distribuuje do červených krviniek, s podielom 86 % v krvinkách. Fingolimodfosfát má nižšie, <17 % vychytávanie krvinkami. Fingolimod a fingolimodfosfát sa vo veľkej miere viažu na bielkoviny (>99 %).

Fingolimod sa v značnej miere distribuuje do tkanív organizmu, s distribučným objemom približne 1 200±260 litrov. Štúdiá so štyrmi zdravými osobami, ktoré dostali intravenózne jednorazovú dávku rádioaktívne značeného analógu fingolimodu, preukázala penetráciu fingolimodu do mozgu. V štúdiu s 13 pacientmi so sclerosis multiplex, ktorí dostávali fingolimod 0,5 mg/deň, priemerné množstvo fingolimodu (a fingolimodfosfátu) v ejakuláte semena bolo v rovnovážnom stave približne 10 000-krát nižšie ako perorálne podávaná dávka (0,5 mg).

### Biotransformácia

Fingolimod sa u ľudí transformuje reverzibilnou stereoselektívnou fosforyláciou na farmakologicky aktívny (S)-enantióm fingolimodfosfátu. Fingolimod sa eliminuje oxidatívnou biotransformáciou katalyzovanou najmä prostredníctvom CYP4F2 a možno iných izoenzýmov a následnou degradáciou, podobnou ako pri mastných kyselinách, na neaktívne metabolity. Pozorovala sa aj tvorba farmakologicky neaktívnych nepolárnych ceramidových analógov fingolimodu. Hlavný enzým, ktorý sa podieľa na metabolizme fingolimodu, je čiastočne identifikovaný, a môže to byť buď CYP4F2, alebo CYP3A4.

Po jednorazovej perorálnej dávke [ $^{14}C$ ] fingolimodu sú hlavnými zložkami v krvi, ktoré súvisia s fingolimodom, ako sa usudzuje z ich podielu na AUC všetkých rádioaktívne značených zložiek až do 34 dní po podaní, samotný fingolimod (23 %), fingolimodfosfát (10 %) a neaktívne metabolity (metabolit charakteru karboxylovej kyseliny M3 (8 %), ceramidový metabolit M29 (9 %) a ceramidový metabolit M30 (7 %)).

### Eliminácia

Klírens fingolimodu z krvi je 6,3±2,3 l/h a priemerný zdanlivý terminálny eliminačný polčas ( $t_{1/2}$ ) je 6-9 dní. Hladiny fingolimodu a fingolimodfosfátu v krvi klesajú v záverečnej fáze paralelne, čoho dôsledkom sú podobné polčasy oboch látok.

Po perorálnom podaní sa asi 81 % dávky pomaly vylúči močom ako neaktívne metabolity. Fingolimod a fingolimodfosfát sa močom nevylučujú v nezmenenej forme, ale sú hlavnými zložkami v stolici, pričom množstvo každého z nich predstavuje menej ako 2,5 % dávky. Po 34 dňoch je vylúčených 89 % podanej dávky.

### Linearita

Koncentrácie fingolimodu a fingolimodfosfátu po opakovanom podávaní dávok 0,5 mg alebo 1,25 mg raz denne sa zjavne zvyšujú úmerne dávke.

## Charakteristika u osobitných skupín pacientov

### Pohlavie, etnický pôvod a porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika fingolimodu a fingolimodfosfátu sa nelíši u mužov a žien, u pacientov rôzneho etnického pôvodu, alebo u pacientov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek.

### Porucha funkcie pečene

U osôb s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda A, B a C podľa Childa-Pugha) sa nepozorovala zmena  $C_{\max}$  fingolimodu, ale AUC fingolimodu sa príslušne zvýšila o 12 %, 44 % a 103 %. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa  $C_{\max}$  fingolimodfosfátu znížila o 22 % a AUC sa podstatne nezmenila. Farmakokinetika fingolimodfosfátu sa nehodnotila u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Zdanlivý polčas eliminácie fingolimodu nie je zmenený u osôb s ľahkou poruchou funkcie pečene, ale predlžuje sa asi o 50 % u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene.

Fingolimod sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 4.3). Liečba fingolimodom sa má začať opatrne u pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

### Starší pacienti

Klinické skúsenosti a údaje o farmakokinetike u pacientov starších ako 65 rokov sú obmedzené. Gilenya sa má používať opatrne u 65-ročných a starších pacientov (pozri časť 4.2).

### Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov (vo veku 10 rokov a starších) sa koncentrácie fingolimodfosfátu zjavne zvyšujú úmerne dávke medzi 0,25 mg a 0,5 mg.

Koncentrácia fingolimodfosfátu v rovnovážnom stave je približne o 25 % nižšia u pediatrických pacientov (vo veku 10 rokov a starších) po podaní 0,25 mg alebo 0,5 mg fingolimodu v porovnaní s koncentráciou u dospelých pacientov liečených fingolimodom 0,5 mg raz denne.

Nie sú dostupné údaje u pediatrických pacientov mladších ako 10 rokov.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinický bezpečnostný profil fingolimodu sa vyhodnotil u myší, potkanov, psov a opíc. Hlavnými cieľovými orgánmi boli lymfatický systém (lymfopénia a atrofia lymfatických orgánov), pľúca (zvýšená hmotnosť, hypertrofia hladkého svalstva v oblasti bronchoalveolárneho prechodu) a srdce (negatívny chronotropný účinok, zvýšenie krvného tlaku, perivaskulárne zmeny a degenerácia myokardu) u viacerých druhov; krvné cievy (vaskulopatia) iba u potkanov v dávkach 0,15 mg/kg a vyšších v štúdiu trvajúcej 2 roky, čo predstavuje približne 4-násobok hornej hranice systémovej expozície (AUC) u ľudí pri dennej dávke 0,5 mg.

Dôkazy karcinogenity sa nepozorovali v biologickom stanovení trvajúcom 2 roky na potkanoch pri perorálnych dávkach fingolimodu až do maximálnej tolerovanej dávky 2,5 mg/kg, čo predstavuje približne 50-násobok hornej hranice systémovej expozície (AUC) u ľudí pri dávke 0,5 mg. Avšak v štúdiu na myšiach trvajúcej 2 roky sa zaznamenal zvýšený výskyt malígneho lymfómu pri dávkach 0,25 mg/kg a vyšších, čo predstavuje približne 6-násobok hornej hranice systémovej expozície (AUC) u ľudí pri dennej dávke 0,5 mg.

Fingolimod nebol mutagénny ani klastogénny v štúdiách na zvieratách.

Fingolimod nemal vplyv na počet/pohyblivosť spermií alebo na fertilitu u samcov a samíc potkana až do najvyššej testovanej dávky (10 mg/kg), čo predstavuje približne 150-násobok hornej hranice systémovej expozície (AUC) u ľudí pri dennej dávke 0,5 mg.

Fingolimod bol teratogénny u potkanov pri dávkach 0,1 mg/kg alebo vyšších. Expozícia liečivu u potkanov pri tejto dávke bola podobná ako u pacientov pri terapeutickú dávke (0,5 mg). Najčastejšie malformácie vnútorných orgánov u plodov zahŕňali pretrvávajúci truncus arteriosus a defekt medzikomorovej priehradky. Teratogénny potenciál u králikov nebolo možné úplne stanoviť, ale zvýšená úmrtnosť embryí a fétov sa pozorovala pri dávkach 1,5 mg/kg a vyšších a pokles počtu životaschopných fétov a spomalenie rastu fétov sa pozorovali pri 5 mg/kg. Expozícia liečivu u králikov pri týchto dávkach bola podobná ako u pacientov.

U potkanov sa znížilo prežívanie mláďat generácie F1 vo včasnom popôrodnom období pri dávkach, ktoré neboli toxické pre matky. Avšak podávanie fingolimodu neovplyvnilo telesnú hmotnosť, vývin, správanie a fertilitu generácie F1.

Fingolimod sa pri podávaní počas laktácie vylučoval do mlieka zvierat v koncentráciách 2- až 3-násobne vyšších, ako sa zistili v plazme matiek. Fingolimod a jeho metabolity prestupovali placentárnu bariéru u gravidných králikov.

### Štúdie na mladých zvieratách

Výsledky dvoch štúdií toxicity na mladých potkanoch ukázali malé účinky na neurobehaviorálnu odpoveď, spomalené pohlavné dozrievanie a zníženú imunitnú odpoveď na opakovanú stimuláciu hemocyanínom z *Megathura crenulata* (KLH, keyhole limpet haemocyanin), čo sa nepovažovalo za nežiaduce. Celkovo boli účinky súvisiace s podávaním fingolimodu u mladých zvierat porovnateľné s účinkami pozorovanými u dospelých potkanov pri podobných veľkostiach dávok, s výnimkou zmien hustoty minerálov v kostiach a neurobehaviorálnej poruchy (znížená úľaková reakcia na sluchový podnet), ktoré sa pozorovali pri dávkach 1,5 mg/kg a vyšších u mladých zvierat, ako aj neprítomnosťou hypertrofiie hladkého svalstva v pľúcach mladých potkanov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Gilenya 0,25 mg tvrdé kapsuly

##### Obsah kapsuly

Manitol  
Hydroxypropylcelulóza  
Hydroxypropylbetadex  
Stearát horečnatý

##### Telo kapsuly

Želatína  
Oxid titaničitý (E171)  
Žltý oxid železitý (E172)

##### Atrament na potlač

Šelak (E904)  
Čierny oxid železitý (E172)  
Propylénglykol (E1520)  
Amoniak, koncentrovaný roztok (E527)

#### Gilenya 0,5 mg tvrdé kapsuly

##### Obsah kapsuly

Manitol  
Stearát horečnatý

### Telo kapsuly

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

### Atrament na potlač

Šelak (E904)

Etanol, bezvodý

Izopropylalkohol

Butylalkohol

Propylénglykol (E1520)

Čistená voda

Amoniak, koncentrovaný roztok (E527)

Hydroxid draselný

Čierny oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

Dimetikón

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

### Gilenya 0,25 mg tvrdé kapsuly

2 roky

### Gilenya 0,5 mg tvrdé kapsuly

2 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

### Gilenya 0,25 mg tvrdé kapsuly

PVC/PVDC/hliníkové blistrové balenia obsahujúce 7 alebo 28 tvrdých kapsúl.

PVC/PVDC/hliníkové perforované blistrové balenie s jednotlivými dávkami obsahujúce 7x 1 tvrdú kapsulu.

### Gilenya 0,5 mg tvrdé kapsuly

PVC/PVDC/hliníkové blistrové balenia obsahujúce 7, 28 alebo 98 tvrdých kapsúl.

PVC/PVDC/hliníkové blistrové balenia obsahujúce 7 alebo 28 tvrdých kapsúl v púzdrach alebo v multibaleniach obsahujúcich 84 (3 balenia po 28) tvrdých kapsúl v púzdrach.

PVC/PVDC/hliníkové perforované blistrové balenie s jednotlivými dávkami obsahujúce 7x 1 tvrdú kapsulu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Gilenya 0,25 mg tvrdé kapsuly

EU/1/11/677/007-009

Gilenya 0,5 mg tvrdé kapsuly

EU/1/11/677/001-006

EU/1/11/677/010

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. marec 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. november 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberg  
Nemecko

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1000  
Slovinsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predložennom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením GILENYE na trh v každom členskom štáte sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku dohodnúť s národnou kompetentnou autoritou na obsahu a formáte edukačného programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je GILENYA na trhu, sa všetkým lekárom, ktorí majú v úmysle predpisovať GILENYU, poskytol aktualizovaný balík informácií pre lekára obsahujúci:

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC)
2. Kontrolný zoznam pre lekára pre dospelých a pediatrických pacientov pred predpísaním GILENYE, vrátane informácie o tehotenskom registri
3. Príručka pre pacienta/rodiča/opatrovateľa, ktorá má byť poskytnutá všetkým pacientom, ich rodičom (alebo právnym zástupcom) a opatrovateľom
4. Špecifická tehotenská informačná karta pre pacienta, ktorá má byť poskytnutá všetkým pacientom, ich rodičom (alebo právnym zástupcom) a opatrovateľom podľa potreby

### **Kontrolný zoznam pre lekára**

Kontrolný zoznam pre lekára má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Požiadavky na sledovanie pri začatí liečby:

Pred prvou dávkou

- Nasnímať východiskové EKG pred podaním prvej dávky GILENYE;
- Zmerať krvný tlak pred podaním prvej dávky GILENYE;
- Urobiť vyšetrenie pečenej funkcie, vrátane aminotransferáz a bilirubínu, pred (do 6 mesiacov) začatím liečby;
- Dohodnúť oftalmologické vyšetrenie pred začatím liečby GILENYOU u pacientov s diabetes mellitus alebo s anamnézou uveitídy.
- Potvrdiť negatívny výsledok testu na graviditu pred začatím liečby.

Do 6 hodín po podaní prvej dávky

- Sledovať pacienta počas prvých 6 hodín po podaní prvej dávky GILENYE pre príznaky a prejavy bradykardie, vrátane kontroly tepovej frekvencie a krvného tlaku každú hodinu. Odporúča sa kontinuálne monitorovanie EKG v reálnom čase;
- Nasnímať EKG po 6 hodinách sledovania.

>6 až 8 hodín po prvej dávke

- Pokiaľ je hodnota srdcovej frekvencie najnižšia po 6 hodinách od podania prvej dávky, sledovanie sa má predĺžiť aspoň o 2 hodiny, až do opätovného zvýšenia srdcovej frekvencie.

- Odporúčanie pre opätovné začatie liečby GILENYOU po prerušení podávania:

Rovnaké sledovanie pri prvej dávke ako pri začatí liečby sa odporúča, keď sa podávanie preruší na:

- jeden deň alebo viac počas prvých 2 týždňov liečby;
- viac ako 7 dní počas 3. a 4. týždňa liečby;
- viac ako 2 týždne po najmenej 1 mesiaci liečby.

- Odporúčanie pre nočné sledovanie po podaní prvej dávky (alebo ak sa sledovanie pri prvej dávke týka opätovného začatia liečby):
  - Predĺžiť sledovanie srdcovej frekvencie v zdravotníckom zariadení aspoň cez noc až do úpravy nálezu u pacientov vyžadujúcich farmakologickú intervenciu počas sledovania po začatí/opätovnom začatí liečby. Sledovanie pri prvej dávke opakovať po druhej dávke GILENYE;
  - Predĺžiť sledovanie srdcovej frekvencie v zdravotníckom zariadení aspoň cez noc až do úpravy nálezu u pacientov:
    - S tretím stupňom AV blokády, kedykoľvek sa vyskytne;
    - U ktorých je po 6 hodinách:
      - a. Srdcová frekvencia <45 bpm, <55 bpm u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších, alebo <60 bpm u pediatrických pacientov vo veku od 10 do 12 rokov;
      - b. Novovzniknutá AV blokáda druhého alebo vyššieho stupňa;
      - c. QTc interval  $\geq 500$  msek.
  
- GILENYA je kontraindikovaná u pacientov so:
  - Známym syndrómom imunodeficiencie;
  - Zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií, vrátane pacientov s oslabenou imunitou (vrátane tých, ktorí v súčasnosti dostávajú imunosupresívnu liečbu alebo ktorí majú imunitu oslabenú predchádzajúcou liečbou);
  - Závažnými aktívnymi infekciami, aktívnymi chronickými infekciami (hepatitída, tuberkulóza);
  - Známymi aktívnymi malignitami;
  - Závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha);
  - V predchádzajúcich 6 mesiacoch s infarktomyokardu (MI), nestabilnou anginou pectoris, mŕtvicou/prechodným ischemickým záchvatom (TIA), dekompenzovaným zlyhávaním srdca (ktoré si vyžaduje hospitalizáciu) alebo so zlyhávaním srdca triedy III/IV podľa klasifikácie NYHA (New York Heart Association);
  - Závažnými srdcovými arytmiami, ktoré si vyžadujú liečbu antiarytmickými liekmi triedy Ia alebo triedy III;
  - Druhým stupňom átrioventrikulárnej blokády typu Mobitz II alebo s tretím stupňom AV blokády alebo sick-sinus syndrómom, ak nemajú kardiostimulátor;
  - Východiskovým QTc intervalom  $\geq 500$  ms;
  - U tehotných žien a žien vo fertílno-m veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu;
  - Precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
  
- GILENYA nie je odporúčaná u pacientov s:
  - Sino-atriálnym srdcovým blokom;
  - Predĺžením QTc >470 msek (dospelí pacienti ženského pohlavia) QTc >460 msek (pediatrickí pacienti ženského pohlavia) alebo >450 msek (pediatrickí a dospelí pacienti mužského pohlavia);
  - Anamnézou zástavy srdca;
  - Závažného spánkového apnoe;
  - Anamnézou symptomatickej bradykardie;
  - Anamnézou opakovanej synkopy;
  - Nekontrolovanou hypertenziou.

Liečbu GILENYOU u týchto pacientov je možné zvážiť iba, ak očakávaný prínos preváži možné riziká, pričom je nutná konzultácia s kardiológom pre určenie adekvátneho monitorovania, odporúča sa aspoň predĺženie monitorovania aj cez noc.

- GILENYA sa neodporúča u pacientov súčasne užívajúcich lieky znižujúce srdcovú frekvenciu. Liečbu GILENYOU u týchto pacientov je možné zvážiť iba, ak očakávaný prínos preváži možné riziká, pričom je nutná konzultácia s kardiológom ohľadom prechodu na lieky neznižujúce srdcovú frekvenciu alebo, ak to nie je možné, určenie adekvátneho monitorovania. Odporúča sa aspoň predĺžené monitorovanie cez noc.
- GILENYA znižuje počet lymfocytov v periférnej krvi. Počet periférnych lymfocytov (kompletný krvný obraz) je potrebné skontrolovať u všetkých pacientov pred začatím liečby (počas 6 mesiacov alebo po ukončení predchádzajúcej liečby) a monitorovať počas liečby GILENYOU. Liečba sa má prerušiť, ak sa potvrdí počet lymfocytov  $<0,2 \times 10^9/l$ . Pri opätovnom začatí liečby Gilenyou sa má použiť schválené dávkovanie 0,5 mg raz denne (alebo 0,25 mg raz denne u pediatrických pacientov vo veku 10 rokov a starších s telesnou hmotnosťou  $\leq 40$  kg). Iné režimy dávkovania neboli schválené.
- GILENYA má imunosupresívny účinok, ktorý u pacientov zvyšuje náchylnosť na infekcie, vrátane oportúnnych infekcií, ktoré môžu byť fatálne, a zvyšuje riziko vzniku lymfómov (vrátane mycosis fungoides) a iných malignít, najmä kože. Dohľad by mal zahŕňať ostražitosť na kožné malignity aj mycosis fungoides. Lekári majú dôsledne monitorovať pacientov, zvlášť tých, ktorí majú súbežné ochorenia alebo pri známych faktoroch, ako je predchádzajúca imunosupresívna liečba. Pri podozrení na takéto riziko má lekár zvážiť ukončenie liečby v danom individuálnom prípade.
  - U pacientov so závažnou aktívnou infekciou je potrebné liečbu odložiť až do jej vymiznutia. Má sa zvážiť prerušenie liečby počas závažných infekcií. Cytostatická, imunomodulačná alebo imunosupresívna liečba sa nemá podávať súbežne pre riziko aditívnych účinkov na imunitný systém. Z rovnakého dôvodu sa má starostlivo zvážiť rozhodnutie podať dlhodobú súbežnú liečbu kortikosteroidmi.
  - Odporúča sa ostražitosť vzhľadom na bazocelulárny karcinóm a iné kožné nádory, vrátane malígneho melanómu, skvamocelulárneho karcinómu, Kaposiho sarkómu a karcinómu z Merkelových buniek, s vyšetrením kože pred začiatkom liečby a potom každých 6 až 12 mesiacov na základe klinického uváženia. Pri nájdení podozrivých lézií sa má pacient odporučiť na vyšetrenie dermatológom. Pacientov varujte pred vystavovaním sa slnečnému žiareniu bez ochrany. Títo pacienti sa nemajú súbežne liečiť fototerapiou UVB-žiarením alebo PUVA-fotochemoterapiou.
- Osobitné odporúčania pre vakcináciu pacientov, ktorí začínajú liečbu GILENYOU.
  - Otestujte stav protilátok proti vírusu varicella zoster (VZV) u pacientov, ktorí nemajú ovčie kiahne v anamnéze potvrdené zdravotníckym pracovníkom alebo dokumentovaný úplný cyklus vakcinácie proti varicelle. Pri negatívnom výsledku sa odporúča úplný cyklus očkovania vakcínou proti varicelle a začiatok liečby sa má odložiť o 1 mesiac, aby sa umožnilo dosiahnutie plného účinku vakcinácie.

- Poučte pacientov, aby okamžite hlásili príznaky a prejavy infekcií svojmu predpisujúcemu lekárovi počas liečby GILENYOU a dva mesiace po jej skončení.
  - Ihneď sa musí stanoviť diagnóza u pacientov s príznakmi a prejavmi zodpovedajúcimi encefalitíde, meningitíde alebo meningoencefalitíde, a ak je diagnostikovaná, začnite vhodnú liečbu.
  - Počas liečby GILENYOU sa zaznamenali závažné, život ohrozujúce a niekedy smrteľné prípady encefalitídy, meningitídy alebo meningoencefalitídy spôsobené vírusmi herpes simplex (HSV) a VZV.
  - Hlásenia kryptokokovej meningitídy (niekedy fatálnej) sa zaznamenali po 2-3 rokoch liečby, hoci presný vzťah s trvaním liečby nie je známy.
  - Prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) sa vyskytli po približne 2-3 rokoch podávania ako monoterapie, hoci presný vzťah s trvaním liečby nie je známy. Lekári musia pozorne sledovať klinické príznaky alebo nálezy MRI, ktoré môžu naznačovať PML. Pri podozrení na PML sa má liečba Gilenyou prerušiť až do vylúčenia PML.
  - Infekcia ľudským papilomavírusom (HPV), vrátane papilómu, dysplázie, bradavíc a rakoviny súvisiacej s HPV, bola hlásená po uvedení na trh. Skrining rakoviny, vrátane Pap testu a vakcinácia proti HPV pre pacientov sa odporúča ako pri štandardnej starostlivosti.
- Kompletné oftalmologické vyšetrenie treba zväziť:
  - 3-4 mesiace po začatí liečby GILENYOU na včasné zistenie poškodenia zraku spôsobeného makulárnym edémom vyvolaným liekom.
  - Počas liečby GILENYOU u pacientov s diabetes mellitus alebo uveitídou v anamnéze.
- GILENYA je teratogénna. Je kontraindikovaná u žien v reprodukčnom veku (vrátane dospelých dievčat), ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu a u gravidných žien.
  - Negatívny výsledok testu na graviditu musí byť potvrdený pred začatím liečby a musí sa opakovať v primeraných intervaloch.
  - Lekári musia pred zahájením liečby a následne v pravidelných intervaloch poučiť ženy v reprodukčnom veku, vrátane dospelých dievčat, ich rodičov (alebo zákonných zástupcov) a opatrovateľov o závažnom riziku GILENYE pre plod prostredníctvom špecifickej tehotenskej informačnej karty pre pacienta.
  - Ženy v reprodukčnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a dva mesiace po skončení liečby.
  - Ženy nesmú otehotnieť počas liečby. Ak pacientka otehotnie počas liečby, GILENYA sa musí vysadiť. Ak sa ukončí liečba GILENYOU z dôvodu gravidity alebo plánovania gravidity, je potrebné vziať do úvahy možný návrat aktivity ochorenia. Pacientkám je potrebné poskytnúť lekársku pomoc týkajúcu sa rizika škodlivých účinkov na plod spojených s liečbou GILENYOU a vykonať ultrasonografické vyšetrenia.
  - GILENYA sa musí vysadiť 2 mesiace pred plánovanou graviditou.
  - Lekári sú vedení k tomu, aby tehotné pacientky zaradili, prípadne sa tehotné ženy sami zaregistrovali do tehotenského registra GILENYE.

- Zaznamenali sa prípady akútneho zlyhania pečene vyžadujúce si transplantáciu pečene a klinicky významného poškodenia pečene. Funkciu pečene je preto potrebné starostlivo sledovať.
  - Pred začatím liečby majú byť k dispozícii nedávne (t.j. z predchádzajúcich 6 mesiacov) hladiny aminotransferáz a bilirubínu.
  - Ak nie sú prítomné klinické príznaky, majú sa počas liečby monitorovať pečeňové aminotransferázy a sérový bilirubín v 1., 3., 6., 9. a 12. mesiaci liečby a potom pravidelne do 2 mesiacov po ukončení liečby GILENYOU.
  - Počas liečby, ak nie sú prítomné klinické príznaky a ak sú pečeňové aminotransferázy vyššie ako 3, ale nižšie ako 5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN) bez zvýšenia sérového bilirubínu, má sa začať častejšie sledovanie vrátane merania sérového bilirubínu a alkalickéj fosfatázy (ALP), aby sa zistilo, či dôjde k ďalšiemu zvýšeniu a aby sa rozlíšila prítomnosť alternatívnej etiológie hepatálnej dysfunkcie. Ak sú pečeňové aminotransferázy najmenej 5-násobok ULN alebo najmenej 3-násobok ULN spojené s akýmkoľvek zvýšením sérového bilirubínu, je potrebné liečbu GILENYOU ukončiť. Monitorovanie pečene má pokračovať. Ak sa sérové hladiny vrátia do normálu (vrátane zistenia alternatívnej príčiny hepatálnej dysfunkcie), môže sa liečba GILENYOU znovu začať na základe starostlivého posúdenia pomeru prínosu a rizika pre pacienta.
- Má sa použiť schválené dávkovanie 0,5 mg raz denne (alebo 0,25 mg raz denne u pediatrických pacientov vo veku 10 rokov a starších s telesnou hmotnosťou  $\leq 40$  kg). Iné režimy dávkovania neboli schválené.
- Po uvedení lieku na trh sa u niektorých pacientov, ktorí ukončili liečbu GILENYOU, zriedkavo pozorovalo závažné zhoršenie choroby. Do úvahy treba vziať možnosť recidívy výnimočne vysokej aktivity choroby.
- Hlásené boli prípady epileptických záchvatov vrátane status epilepticus. Lekári majú venovať pozornosť epileptickým záchvatom, najmä u pacientov so základným ochorením alebo s epilepsiou v anamnéze alebo v rodinnej anamnéze.
- Lekári majú každoročne prehodnotiť pomer prínosu a rizika liečby GILENYOU u každého pacienta, obzvlášť u pediatrických pacientov.
- Lekári majú poskytnúť pacientom/rodičom/opatrovateľom príručku pre pacienta/rodičov/opatrovateľa a špecifickú tehotenskú informačnú kartu pre pacienta.

Profil bezpečnosti u pediatrických pacientov je celkovo podobný ako u dospelých pacientov, preto sa upozornenia a bezpečnostné opatrenia pre dospelých vzťahujú aj na pediatrických pacientov.

Osobitne musia lekári pri pediatrických pacientoch tiež:

- určiť stupeň podľa Tannera a stanoviť výšku a telesnú hmotnosť ako súčasť štandardnej starostlivosti.
- robiť kardiovaskulárny monitoring.
- pri prvej dávke a pri zmene dennej dávky z 0,25 mg na 0,5 mg urobiť bezpečnostné opatrenia kvôli riziku bradyarytmie.
- monitorovať pacientov na prejavy a príznaky depresie a úzkosti.
- s osobitným dôrazom poučiť pacientov o dodržiavaní režimu užívania a o nesprávnom užívaní lieku, najmä o prerušení liečby a o potrebe opakovaného kardiovaskulárneho monitorovania.
- s osobitným dôrazom poučiť pacientov o imunosupresívnych účinkoch GILENYE.
- zvážiť kompletne zaočkovanie pred začatím liečby GILENYOU.
- poskytnúť pokyny na sledovanie epileptických záchvatov.

## Príručka pre pacienta/rodiča/opatrovateľa

Príručka pre pacienta/rodičov/opatrovateľa má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Čo je GILENYA a ako účinkuje;
- Čo je roztrúsená skleróza;
- Pacienti si musia dôkladne prečítať písomnú informáciu pred začiatkom liečby a musia si ju uschovať pre prípad, ak sa k nej budú potrebovať vrátiť počas liečby;
- Potrebu hlásiť nežiaduce reakcie;
- Pacient musí mať nasnímané vstupné EKG a zmeraný krvný tlak pred podaním prvej dávky GILENYE;
- Srdcová frekvencia sa musí monitorovať počas 6 hodín alebo ešte dlhšie po podaní prvej dávky GILENYE, vrátane merania pulzu a tlaku krvi každú hodinu. Pacientov možno monitorovať kontinuálnym EKG počas prvých 6 hodín. Treba tiež nasnímať EKG po 6 hodinách a za určitých okolností sledovať v nemocnici aj cez noc.
- Pacienti musia zatelefonovať lekárovi v prípade prerušenia liečby, pretože monitorovanie pri 1. dávke sa možno bude musieť zopakovať v závislosti od toho, koľko trvá prerušenie podávania a koľko času uplynulo od začatia liečby GILENYOU.
- Pacienti musia okamžite hlásiť príznaky a prejavy naznačujúce nízku srdcovú frekvenciu (ako napr. závraty, točenie hlavy, nevoľnosť a búšenie srdca) po prvom podaní GILENYE.
- GILENYA sa neodporúča u pacientov s ochorením srdca alebo u pacientov súčasne užívajúcich lieky, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu a povinnosť hlásiť ktorémukoľvek ošetrojúcemu lekárovi liečbu GILENYOU.
- Príznaky a prejavy infekcií, ktoré majú byť okamžite hlásené predpisujúcemu lekárovi počas liečby GILENYOU a dva mesiace po jej skončení, vrátane nasledujúcich:
  - Bolesť hlavy sprevádzaná meravením šije, citlivosť na svetlo, horúčka, príznaky podobné chrípke, nutkanie na vracanie, vyrážky, pásový opar a/alebo zmätenosť alebo záchvaty (kŕče) (môžu to byť príznaky zápalu mozgových blán a/alebo mozgu spôsobené hubovou alebo vírusovou infekciou).
  - Príznaky ako slabosť, zmeny zraku alebo nové/zhoršujúce sa prejavy SM (môžu to byť príznaky progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie [PML]).
- Predpisujúci lekár zváži potrebu skríningu rakoviny, vrátane Pap testu a vakcinácie proti HPV pri štandardnej starostlivosti.
- Požiadavka okamžite hlásiť príznaky zhoršenia zraku predpisujúcemu lekárovi počas liečby GILENYOU a dva mesiace po jej skončení.
- GILENYA je teratogénna. Ženy v reprodukčnom veku, vrátane dospelých dievčat musia:
  - Byť od svojho lekára pred začiatkom liečby a následne v pravidelných intervaloch informované o závažných rizikách liečby GILENYOU pre plod a o kontraindikácii pre tehotné ženy a ženy v plodnom veku nepoužívajúce účinnú antikoncepciu prostredníctvom špecifickej tehotenskej informačnej karty pre pacienta.
  - Mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby GILENYOU.
  - Užívať účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň dva mesiace po ukončení liečby GILENYOU.
  - Okamžite nahlásiť predpisujúcemu lekárovi graviditu (plánovanú aj neplánovanú) počas liečby a počas aspoň dvoch mesiacov po ukončení liečby GILENYOU.
- Vyšetrenia pečňových funkcií sa musia vykonať po 1., 3., 6., 9. a 12. mesiaci liečby GILENYOU a neskôr v pravidelných intervaloch do 2 mesiacov po ukončení liečby GILENYOU. Pacienti musia informovať svojho lekára, ak si všimnú zožltnutie kože alebo očných bielok, neobvykle tmavý moč, bolesť na pravej strane v oblasti brucha, únavu, pocit menšieho hladu ako obvykle alebo nevysvetliteľné nutkanie na vracanie alebo vracanie, pretože to môžu byť prejavy poškodenia pečene.
- U pacientov so sclerosis multiplex liečených GILENYOU boli hlásené prípady rakoviny kože. Pacienti musia ihneď informovať svojho lekára, ak si všimnú akékoľvek hrčky na koži (napr. lesklé, perleťové uzlíky), škrvny alebo otvorené rany, ktoré sa nezahoja po niekoľkých týždňoch. K prejavom rakoviny kože môžu patriť abnormálny rast alebo zmeny tkaniva kože (napr. neobvyklé znamienka), ktorých farba, tvar alebo veľkosť sa časom menia.

- Môže sa vyskytnúť epileptický záchvat. Lekára treba informovať o výskyte epilepsie v minulosti alebo výskyte epilepsii v rodine.
- Ukončenie liečby GILENYOU môže mať za následok návrat aktivity choroby. Lekár rozhodne, či a aké sledovanie potrebuje pacient po ukončení liečby GILENYOU.

### **Osobitne pre pediatrických pacientov:**

Je potrebné pamätať na nasledujúce dodatočné pokyny:

- lekárom sa odporúča určiť stupeň podľa Tannera a stanoviť výšku a telesnú hmotnosť ako súčasť štandardnej starostlivosti.
- pri prvej dávke GILENYE a pri zmene dennej dávky z 0,25 mg na 0,5 mg je potrebné urobiť bezpečnostné opatrenia.
- je známe, že depresia a úzkosť sa vyskytujú so zvýšenou frekvenciou u populácie so sclerosis multiplex a boli hlásené aj u pediatrických pacientov liečených GILENYOU.
- potreba kardiovaskulárneho monitorovania.
- pacienti musia dodržiavať režim užívania lieku a vyhnúť sa nesprávnemu užívaniu lieku, najmä s ohľadom na prerušenie liečby a potrebu opakovaného kardiovaskulárneho monitorovania.
- príznaky a prejavy infekcií.
- potreba sledovať epileptické záchvaty.

### **Špecifická tehotenská informačná karta pre pacienta**

Špecifická tehotenská informačná karta pre pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- GILENYA je kontraindikovaná počas gravidity a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.
- Lekári musia informovať pacientky pred začiatkom liečby a následne v pravidelných intervaloch o teratogénnom riziku GILENYE a nevyhnutných krokoch na minimalizáciu rizika.
- Pacientky musia používať počas liečby GILENYOU účinnú antikoncepciu.
- Je potrebné vykonať tehotenský test a overiť negatívny výsledok lekárom pred začatím liečby. Test je potrebné opakovať v primeraných intervaloch.
- Pacientky musia byť od lekára informované o nutnosti používania účinnej antikoncepcie počas liečby a 2 mesiace po jej ukončení.
- Lekári poskytnú v prípade gravidity poradenstvo a vyhodnotia výsledky gravidity.
- Ženy nesmú počas liečby otehotnieť. Ak žena otehotnie alebo plánuje otehotnieť, GILENYA sa musí vysadiť.
- Akonáhle dôjde po ukončení liečby GILENYOU k zhoršeniu sclerosis multiplex, pacientky musia svojho lekára okamžite informovať.
- Ženám užívajúcim počas tehotenstva GILENYU sa odporúča zaradiť sa do tehotenského registra, ktorý monitoruje výsledky gravidity.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA**

**1. NÁZOV LIEKU**

GILENYA 0,25 mg tvrdé kapsuly  
fingolimod

**2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)**

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 0,25 mg fingolimodu (vo forme chloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 tvrdých kapsúl  
28 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie  
Každú kapsulu prehltnúť vcelku

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

GILENYA 0,25 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE JEDNOTLIVÉHO BALENIA**

**1. NÁZOV LIEKU**

GILENYA 0,25 mg tvrdé kapsuly  
fingolimod

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Pondelok  
Utorok  
Streda  
Štvrtok  
Piatok  
Sobota  
Nedeľa

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA OBSAHUJÚCEHO JEDNODÁVKOVÉ BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

GILENYA 0,25 mg tvrdé kapsuly  
fingolimod

**2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)**

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 0,25 mg fingolimodu (vo forme chloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 x 1 tvrdá kapsula

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie  
Každú kapsulu prehltnúť vcelku

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)**

EU/1/11/677/007      7 x 1 tvrdá kapsula

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

GILENYA 0,25 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE PO JEDNOTLIVÝCH DÁVKACH**

**1. NÁZOV LIEKU**

GILENYA 0,25 mg tvrdé kapsuly  
fingolimod

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA**

**1. NÁZOV LIEKU**

GILENYA 0,5 mg tvrdé kapsuly  
fingolimod

**2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)**

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 0,5 mg fingolimodu (vo forme chloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 tvrdých kapsúl  
28 tvrdých kapsúl  
98 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie  
Každú kapsulu prehltnúť vcelku

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

GILENYA 0,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE JEDNOTLIVÉHO BALENIA**

**1. NÁZOV LIEKU**

GILENYA 0,5 mg tvrdé kapsuly  
fingolimod

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Pondelok  
Utorok  
Streda  
Štvrtok  
Piatok  
Sobota  
Nedeľa

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA – PÚZDRO**

**1. NÁZOV LIEKU**

GILENYA 0,5 mg tvrdé kapsuly  
fingolimod

**2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)**

Jedna kapsula obsahuje 0,5 mg fingolimodu (vo forme chloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 tvrdých kapsúl  
28 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie  
Každú kapsulu prehltnúť vcelku

Otvorenie: Silno stlačte plôšku 1 a zároveň potiahnite plôšku 2.

Týždeň  
Pondelok  
Utorok  
Streda  
Štvrtok  
Piatok  
Sobota  
Nedeľa

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

GILENYA 0,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA SPOLOČNÉHO BALENIA OBSAHUJÚCEHO PÚZDRA  
(VRÁTANE „BLUE BOX“)**

**1. NÁZOV LIEKU**

GILENYA 0,5 mg tvrdé kapsuly  
fingolimod

**2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)**

Jedna kapsula obsahuje 0,5 mg fingolimodu (vo forme chloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Spoločné balenie: 84 (3 balenia po 28) tvrdých kapsúl.

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie  
Každú kapsulu prehltnúť vcelku

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU  
A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)**

EU/1/11/677/004                      84 kapsúl (3 balenia po 28)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

GILENYA 0,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATULEA PRECHODNÉHO BALENIA SPOLOČNÝCH BALENÍ – PÚZDRO (BEZ „BLUE BOX“)**

**1. NÁZOV LIEKU**

GILENYA 0,5 mg tvrdé kapsuly  
fingolimod

**2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)**

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 0,5 mg fingolimodu (vo forme chloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 tvrdých kapsúl. Súčasť spoločného balenia. Samostatne nepredajné.

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie  
Každú kapsulu prehltnúť vcelku

Otvorenie: Silno stlačte plôšku 1 a zároveň potiahnite plôšku 2.

Týždeň  
Pondelok  
Utorok  
Streda  
Štvrtok  
Piatok  
Sobota  
Nedeľa

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)**

EU/1/11/677/004

84 kapsúl (3 balenia po 28)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

GILENYA 0,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE V PÚZDRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

GILENYA 0,5 mg  
fingolimod

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA OBSAHUJÚCEHO JEDNODÁVKOVÉ BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

GILENYA 0,5 mg tvrdé kapsuly  
fingolimod

**2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)**

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 0,5 mg fingolimodu (vo forme chloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 x 1 tvrdá kapsula

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie  
Každú kapsulu prehltnúť vcelku

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)**

EU/1/11/677/001      7 x 1 tvrdá kapsula

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

GILENYA 0,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE PO JEDNOTLIVÝCH DÁVKACH**

**1. NÁZOV LIEKU**

GILENYA 0,5 mg tvrdé kapsuly  
fingolimod

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Gilenya 0,25 mg tvrdé kapsuly Gilenya 0,5 mg tvrdé kapsuly fingolimod

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je Gilenya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Gilenya
3. Ako užívať Gilenya
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Gilenya
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Gilenya a na čo sa používa**

##### **Čo je Gilenya**

Gilenya obsahuje liečivo fingolimod.

##### **Na čo sa Gilenya používa**

Gilenya sa používa u dospelých a u detí a dospievajúcich (vo veku 10 rokov a starších) na liečbu roztrúsenej sklerózy s opakujúcimi sa vzplanutiami príznakov choroby (relaps-remitujúcej sclerosis multiplex, SM), presnejšie u:

- Pacientov, u ktorých sa nepodarilo dosiahnuť odpoveď napriek liečbe SM.
- alebo
- Pacientov, ktorí majú rýchlo sa vyvíjajúcu závažnú SM.

Gilenya nevylieči SM, ale pomáha znížiť počet relapsov (vzplanutie choroby alebo atak) a spomaliť zhoršovanie telesného postihnutia v dôsledku SM.

##### **Čo je roztrúsená skleróza**

SM je chronické (dlhodobé) ochorenie, ktoré postihuje centrálnu nervovú sústavu (CNS) tvorenú mozgom a miechou. Pri SM zápal poškodí ochranný obal (nazývaný myelín) nervových vlákien v CNS a znemožní správne fungovanie nervov. Nazýva sa to demyelinizácia.

Pre relaps-remitujúcu SM sú charakteristické opakované vzplanutia ochorenia (relapsy, ataky) príznakov v nervovom systéme, ktoré sú dôsledkom zápalu v CNS. Príznaky sa u jednotlivých pacientov líšia, ale obvykle zahŕňajú poruchy chôdze, zníženú citlivosť, poruchy videnia alebo narušenú rovnováhu. Príznaky relapsu môžu po skončení relapsu úplne vymiznúť, ale niektoré ťažkosti môžu pretrvávať.

##### **Ako Gilenya účinkuje**

Gilenya pomáha chrániť CNS pred atakmi imunitného systému tým, že znižuje schopnosť niektorých bielych krviniek (lymfocytov) voľne sa pohybovať v tele a bráni im dostať sa do mozgu a miechy. Obmedzuje sa tak poškodenie nervov spôsobené SM. Gilenya tiež oslabuje niektoré imunitné reakcie vášho tela.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Gilenyu

### Neužívajte Gilenyu

- ak máte **zníženú imunitnú odpoveď** (v dôsledku syndrómu imunitnej nedostatočnosti, choroby alebo užívania liekov, ktoré tlmia imunitný systém),
- ak máte **závažnú aktívnu infekciu alebo aktívnu chronickú infekciu**, napr. hepatitídu alebo tuberkulózu,
- ak máte **aktívne nádorové ochorenie**,
- ak máte **závažné ťažkosti s pečeňou**,
- **ak ste za posledných 6 mesiacov mali infarkt srdca, srdcovú angínu, mŕtvicu alebo predzvest' mŕtvice alebo určité typy zlyhávania srdca**,
- ak máte určitý typ **nepravidelného alebo neobvyklého srdcového rytmu** (arytmie), vrátane pacientov, u ktorých elektrokardiogram (EKG) vykazuje predĺžený QT interval pred začatím užívania Gilenye,
- **ak užívate alebo ste nedávno užívali lieky proti nepravidelnosti srdcového rytmu**, napr. chinidín, dizopyramid, amiodarón alebo sotalol,
- ak ste **tehotná** alebo **ste žena v plodnom veku a nepoužívate účinnú antikoncepciu**,
- **ak ste alergický** na fingolimod alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, alebo si nie ste istý, **povedzte to svojmu lekárovi skôr, ako užijete Gilenyu.**

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Gilenyu, obráťte sa na svojho lekára:

- **ak máte počas spánku závažné problémy s dýchaním (závažné spánkové apnoe)**,
- **ak je váš elektrokardiogram odlišný od normy**,
- **ak trpíte príznakmi pomalého tepu srdca (napr. závraty, nevoľnosť alebo búšenie srdca)**,
- **ak užívate alebo ste nedávno užívali lieky, ktoré spomaľujú váš tep** (napr. betablokátory, verapamil, diltiazem alebo ivabridín, digoxín, inhibítory cholínesterázy alebo pilokarpín),
- **ak sa u vás v minulosti vyskytla náhla strata vedomia alebo mdloby (synkopa)**,
- **ak sa plánujete dať zaočkovať**,
- **ak ste nikdy nemali ovčie kiahne**,
- **ak máte alebo ste mali poruchy videnia** alebo iné prejavy opuchu v oblasti centrálného videnia (makula) v zadnej časti oka (ochorenie známe ako makulárny edém, pozri ďalej), zápal alebo infekciu oka (uveitída), **alebo ak máte cukrovku** (ktorá môže spôsobovať ťažkosti s očami),
- **ak máte ťažkosti s pečeňou**,
- ak máte **vysoký tlak krvi, ktorý sa nedá znížiť liekmi**,
- ak máte **závažné ťažkosti s pľúcami** alebo fajčiarsky kašeľ.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, alebo si nie ste istý, **povedzte to svojmu lekárovi skôr, ako užijete Gilenyu.**

### Pomalý tep srdca (bradykardia) a nepravidelný srdcový rytmus

Na začiatku liečby alebo po užití prvej dávky 0,5 mg, keď prechádzate z dennej dávky 0,25 mg, Gilenya spôsobuje spomalenie tepu srdca. V dôsledku toho môžete pociťovať závraty alebo únavu, alebo môžete vedome vnímať tlkot srdca, alebo vám môže poklesnúť krvný tlak. **Ak sú tieto účinky závažné, povedzte to lekárovi, pretože možno potrebujete okamžitú liečbu.** Gilenya môže spôsobiť aj nepravidelný srdcový rytmus, najmä po prvej dávke. Nepravidelný rytmus srdca sa obvykle opäť upraví skôr ako za jeden deň. Pomalý tep sa obvykle opäť upraví do jedného mesiaca. Počas tohto obdobia sa zvyčajne neočakávajú žiadne klinicky významné účinky na srdcový tep.

Lekár vás požiada, aby ste zostali v ordinácii alebo na klinike najmenej 6 hodín pre pravidelné meranie tepu a krvného tlaku vykonávané každú hodinu po užití prvej dávky Gilenye alebo po užití prvej dávky 0,5 mg, keď prechádzate z dennej dávky 0,25 mg, aby sa mohli urobiť patričné opatrenia v prípade vedľajších účinkov, ktoré sa vyskytujú na začiatku liečby. Pred podaním prvej dávky Gilenye a následne po 6-hodinovom pozorovaní vám má byť nasnímané EKG. Váš lekár vám možno bude počas tejto doby nepretržite snímať EKG. Ak budete mať po šiestich hodinách veľmi pomalý alebo znižujúci sa rytmus srdca, alebo ak váš elektrokardiogram zaznamená odchýlky, môže byť potrebné predĺžené pozorovanie (prinajmenšom ďalšie dve hodiny a možno aj cez noc), až do ustúpenia uvedených problémov. To isté môže platiť, ak užívanie Gilenye opäť začínate po prerušení liečby a závisí to od toho, aké dlhé bolo toto prerušenie a tiež ako dlho ste užívali Gilenyu pred prerušením liečby.

Ak máte, alebo existuje riziko, že by ste mohli mať nepravidelný alebo abnormálny srdcový rytmus, odchýlky na elektrokardiograme alebo máte ochorenie srdca alebo srdcové zlyhanie, Gilenya pre vás nemusí byť vhodným liekom.

Ak sa u vás v minulosti vyskytla náhla strata vedomia alebo pokles srdcového rytmu, Gilenya pre vás nemusí byť vhodným liekom. Vyšetří vás kardiológ (odborník na srdce), aby doporučil, za akých okolností máte začať užívať Gilenyu, vrátane sledovania počas noci.

Ak užívate lieky, ktoré spomaľujú srdcový rytmus, Gilenya pre vás nemusí byť vhodným liekom. Bude vás musieť vyšetriť kardiológ, aby zhodnotil, či je možné podať vám náhradné lieky, ktoré neznižujú srdcový rytmus a mohli by ste tak začať užívať Gilenyu. Ak takáto náhrada nebude možná, kardiológ doporučí, za akých okolností máte začať užívať Gilenyu, vrátane sledovania počas noci.

#### Ak ste nikdy nemali ovčie kiahne

Ak ste nikdy nemali ovčie kiahne, váš lekár otestuje vašu odolnosť proti vírusu, ktorý ich spôsobuje (vírus varicella zoster). Ak pred týmto vírusom nie ste chránený, možno budete potrebovať očkovanie skôr, ako začnete liečbu Gilenyou. V takom prípade váš lekár odloží začiatok liečby Gilenyou na jeden mesiac po skončení úplného cyklu očkovania.

#### Infekcie

Gilenya znižuje počet bielych krviniek (najmä počet lymfocytov). Biele krvinky bojujú proti infekciám. Počas užívania Gilenye (a až 2 mesiace po ukončení užívania) môžete byť náchylnejší na infekcie. Akákoľvek infekcia, ktorú už máte, sa môže zhoršiť. Infekcie môžu byť závažné a ohrozovať život. Ak si myslíte, že máte infekciu, máte horúčku, máte pocit, že máte chrípku, máte pásový opar alebo máte bolesti hlavy sprevádzané meravením šije, citlivosťou na svetlo, nutkaním na vracanie, vyrážkami a/alebo zmätenosťou alebo záchvatmi (kŕčmi) (môžu to byť príznaky zápalu mozgových blán a/alebo mozgu spôsobené hubovou alebo herpetickou infekciou), okamžite sa spojte so svojím lekárom, pretože môže ísť o závažný a život ohrozujúci stav.

Ak si myslíte, že sa vaša SM zhoršuje (napr. pre slabosť alebo zmeny zraku), alebo ak si všimnete akékoľvek nové prejavy, okamžite sa porozprávajte so svojím lekárom, pretože to môžu byť prejavy zriedkavej poruchy mozgu vyvolanej infekciou, nazývanej progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). PML je závažná choroba, ktorá môže spôsobiť ťažké postihnutie alebo smrť. Váš lekár zváži, či vykonať MRI vyšetrenie na vyhodnotenie tohto stavu a rozhodne, či máte ukončiť užívanie Gilenye.

Infekcia ľudským papilomavírusom (HPV), vrátane papilómu, dysplázie, bradavíc a rakoviny súvisiacej s HPV, bola hlásená u pacientov liečených Gilenyou. Váš lekár môže zvážiť potrebu očkovania proti HPV pred začatím liečby. Ak ste žena, váš lekár tiež môže odporučiť vyšetrenia na HPV.

### Makulárny edém

Ak máte alebo ste mali poruchy videnia alebo iné prejavy opuchu v oblasti centrálneho videnia (makula) v zadnej časti oka, zápal alebo infekciu oka (uveitída), alebo cukrovku, váš lekár možno bude chcieť, aby vám pred začatím liečby Gilenyou vyšetrili zrak.

Váš lekár možno bude chcieť, aby vám vyšetrili zrak po 3 až 4 mesiacoch od začatia liečby Gilenyou.

Makula je malá oblasť sietnice v zadnej časti oka, ktorá umožňuje vidieť tvary, farby a detaily jasne a ostro. Gilenya môže spôsobiť opuch makuly, čo je ochorenie známe ako makulárny edém. Opuch sa obvykle objaví v prvých 4 mesiacoch liečby Gilenyou.

Pravdepodobnosť, že sa u vás vyvinie makulárny edém, je vyššia, ak máte **cukrovku** alebo ste prekonalí zápal oka nazývaný uveitída. V takýchto prípadoch lekár bude chcieť, aby vám pravidelne vyšetrovali zrak, aby sa zistil makulárny edém.

Ak ste mali makulárny edém, porozprávajte sa s lekárom skôr, ako sa znova začne vaša liečba Gilenyou.

Niektoré ťažkosti so zrakom, ktoré spôsobuje makulárny edém, môžu byť rovnaké, ako vyvolá atak SM (zápal očného nervu). Spočiatku sa nemusia vyskytnúť žiadne príznaky. Určite povedzte svojmu lekárovi o akýchkoľvek zmenách videnia. Váš lekár možno bude chcieť, aby vám vyšetrili zrak, najmä ak:

- stred vášho zorného poľa je rozmazaný alebo sú v ňom tieň;
- v strede zorného poľa sa vám vyvinie slepá škvrna;
- máte ťažkosti s videním farieb alebo jemných detailov.

### Testy funkcie pečene

Ak máte závažné ťažkosti s pečeňou, nemáte užívať Gilenyu. Gilenya môže ovplyvniť funkciu pečene. Pravdepodobne si nevšimnete žiadne príznaky, ale ak si všimnete zožltnutie kože alebo očných bielok, neobvykle tmavý moč (hnedo sfarbený), bolesť na pravej strane v oblasti brucha, únavu, pocit menšieho hladu ako obvykle alebo nevysvetliteľné nutkanie na vracanie alebo vracanie, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.

Ak sa ktorýkoľvek z týchto príznakov u vás objaví po začatí liečby Gilenyou, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.

Pred, počas a po liečbe dá váš lekár urobiť krvné testy, aby sledoval funkciu vašej pečene. Ak výsledky testov ukážu, že máte ťažkosti s pečeňou, možno budete musieť prerušiť liečbu Gilenyou.

### Vysoký tlak krvi

Keďže Gilenya vyvoláva mierne zvýšenie krvného tlaku, lekár vám možno bude chcieť pravidelne kontrolovať tlak krvi.

### Ťažkosti s pľúcami

Gilenya má slabý účinok na funkciu pľúc. U pacientov so závažnými pľúcnymi ťažkosťami alebo s fajčiarskym kašľom je vyššia pravdepodobnosť výskytu vedľajších účinkov.

### Krvný obraz

Želaným účinkom liečby Gilenyou je zníženie počtu bielych krviniek v krvi. Tie sa obvykle vrátia na normálne hodnoty do 2 mesiacov od skončenia liečby. Ak vám budú robiť akékoľvek krvné testy, povedzte lekárovi, že užívate Gilenyu. Inak lekár nemusí správne vyhodnotiť výsledky testu a pre niektoré typy krvných testov bude lekár možno musieť odobrať viac krvi ako zvyčajne.

Pred začatím liečby Gilenyou lekár potvrdí, že máte dost bielych krviniek v krvi, a možno bude chcieť pravidelne opakovať tento test. Ak nemáte dost bielych krviniek, možno budete musieť prerušiť liečbu Gilenyou.

### Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)

Choroba označovaná ako syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES) sa zriedkavo zaznamenala u pacientov s SM liečených Gilenyou. Príznaky môžu zahŕňať náhly nástup silnej bolesti hlavy, zmätenosť, záchvaty kŕčov a poruchy zraku. Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto príznakov počas liečby Gilenyou, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi, keďže to môže byť vážne.

### Rakovina

U pacientov s SM liečených Gilenyou sa zaznamenala rakovina kože. Ak si všimnete akékoľvek uzlíky na koži (napr. lesklé perleťové uzlíky), škvrny alebo otvorené rany, ktoré sa nezahoja počas niekoľkých týždňov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Príznaky rakoviny kože môžu zahŕňať neobvyklý rast alebo zmeny kožného tkaniva (napr. neobvyklé znamienka) so zmenami farby, tvaru alebo veľkosti v priebehu času. Pred začiatkom liečby Gilenyou sa vyžaduje vyšetrenie kože, aby sa zistilo, či nemáte na koži uzlíky. Lekár vám počas liečby Gilenyou bude tiež pravidelne vyšetrovať kožu. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek ťažkosti s kožou, lekár vás možno odporučí na vyšetrenie dermatológom, ktorý po konzultácii môže rozhodnúť, že je dôležité, aby ste chodili na pravidelné prehliadky.

U pacientov s SM liečených Gilenyou bol hlásený typ rakoviny lymfatického systému (lymfóm).

### Vystavenie sa slnku a ochrana pred slnkom

Fingolimod oslabuje váš imunitný systém. Tým sa zvyšuje riziko rozvoja rakoviny, predovšetkým rakoviny kože. Treba obmedziť vystavenie sa slnku a UV žiareniu:

- nosením vhodného ochranného odevu.
- pravidelným používaním opaľovacieho krému s vysokým stupňom ochrany pred UV žiarením.

### Nezvyčajné mozgové lézie spojené s relapsom SM

U pacientov liečených Gilenyou sa vyskytli zriedkavé prípady nezvyčajne veľkých mozgových lézií spojených s relapsom SM. V prípade závažných relapsov môže váš lekár zvážiť MRI vyšetrenie, aby zhodnotil váš zdravotný stav a rozhodol, či je potrebné ukončiť užívanie Gilenye.

### Zmena z inej liečby na Gilenyu

Lekár vám môže zmeniť liečbu priamo z interferónu beta, glatirameracetátu alebo dimetylfumarátu na Gilenyu, ak nemáte žiadne prejavy porúch spôsobených vašou predchádzajúcou liečbou. Lekár možno bude musieť urobiť krvnú skúšku, aby takéto poruchy vylúčil. Po ukončení používania natalizumabu možno budete musieť počkať 2-3 mesiace, kým začnete liečbu Gilenyou. Pri zmene liečby z teriflunomidu vám lekár možno odporučí, aby ste určitý čas počkali, alebo prešli zrýchleným postupom vyplavenia liečiva. Ak ste sa liečili alemtuzumabom, je potrebné dôkladné prehodnotenie a rozhovor s vaším lekárom, aby sa rozhodlo, či je Gilenya pre vás vhodná.

### Ženy v plodnom veku

Gilenya môže poškodiť nenarodené dieťa, ak sa používa počas tehotenstva. Pred začatím liečby Gilenyou vám lekár vysvetlí riziká a požiada vás o vykonanie tehotenského testu, aby sa uistil, že nie ste tehotná. Váš lekár vám odovzdá kartu, v ktorej sa vysvetľuje, prečo nesmiete počas užívania Gilenye otehotnieť. Tiež sa v nej vysvetľuje, čo máte robiť, aby ste predišli otehotneniu počas liečby Gilenyou. Počas liečby a následne po dobu 2 mesiacov po jej ukončení musíte užívať účinnú antikoncepciu (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie”).

### Zhoršenie SM po ukončení liečby Gilenyou

Neprestaňte užívať Gilenyu ani nemeňte vašu dávku skôr, ako sa o tom porozprávate so svojím lekárom.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak si myslíte, že sa vaše ochorenie SM zhoršuje potom, ako ste ukončili liečbu Gilenyou. Zhoršenie môže byť závažné (pozri „Ak prestanete užívať Gilenyu“ v časti 3 a tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky”).

## Starší pacienti

Skúsenosti s Gilenyou u starších pacientov (nad 65 rokov) sú obmedzené. Porozprávajte sa so svojim lekárom, ak vás niečo znepokojuje.

## Deti a dospelávajúci

Gilenya nie je určená na použitie u detí mladších ako 10 rokov, pretože sa neskúšala u pacientov s SM v tejto vekovej skupine.

Upozornenia a bezpečnostné opatrenia uvedené vyššie sa vzťahujú aj na deti a dospelávajúcich. Nasledujúce informácie sú zvlášť dôležité pre deti a dospelávajúcich a ich opatrovateľov:

- Pred začatím liečby Gilenyou si lekár overí, aké očkovania ste absolvovali. Ak ste niektoré očkovania neabsolvovali, môže byť potrebné, aby ste ich absolvovali skôr, ako sa môže začať liečba Gilenyou.
- Pri prvom užití Gilenye alebo keď sa vám zmení denná dávka z 0,25 mg na dennú dávku 0,5 mg, lekár vám bude sledovať tep srdca a srdcový rytmus (pozri vyššie „Pomalý tep srdca (bradykardia) a nepravidelný srdcový rytmus“).
- Ak sa u vás vyskytnú kŕče alebo záchvaty kŕčov pred liečbou Gilenyou alebo počas liečby, povedzte o tom svojmu lekárovi.
- Ak trpíte depresiou alebo úzkosťou alebo začnete mať depresiou alebo stavy úzkosti počas liečby Gilenyou, povedzte o tom svojmu lekárovi. Možno bude potrebné, aby vás dôslednejšie sledoval.

## Iné lieky a Gilenya

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- **Lieky, ktoré tlmia alebo menia imunitný systém**, vrátane **iných liekov na liečbu SM**, napr. interferón beta, glatirameracetát, natalizumab, mitoxantrón, teriflunomid, dimetylfumarát alebo alemtuzumab. Nesmiete užívať Gilenyu spolu s takýmito liekmi, pretože to môže zosilniť účinok na imunitný systém (pozri aj „Neužívajte Gilenyu“).
- **Kortikosteroidy** pre možný ďalší účinok na imunitný systém.
- **Očkovania**. Ak máte dostať očkovanie, najprv sa poraďte so svojim lekárom. Počas liečby Gilenyou a až 2 mesiace po jej skončení nemáte dostať určité druhy očkovacích látok (oslabené živé vakcíny), pretože by mohli vyvolať infekciu, ktorej majú zabrániť. Iné očkovacie látky nemusia účinkovať tak dobre ako zvyčajne, ak sa podajú v tomto období.
- **Lieky, ktoré spomaľujú tep srdca** (napr. betablokátory, ako je atenolol). Užívanie Gilenye spolu s týmito liekmi môže zosilniť účinok na tep srdca v prvých dňoch po začatí liečby Gilenyou.
- **Lieky proti nepravidelnosti srdcového rytmu**, napr. chinidín, dizopyramid, amiodarón alebo sotalol. Nesmiete užívať Gilenyu, ak užívate takýto liek, pretože to môže zosilniť účinok na nepravidelný srdcový rytmus (pozri tiež „Neužívajte Gilenyu“).
- **Iné lieky**:
  - inhibítory proteázy, lieky proti infekciám, napr. ketokonazol, azolové liečivá proti hubovým infekciám, klaritromycín alebo telitromycín.
  - karbamazepín, rifampicín, fenobarbital, fenytoín, efavirenz alebo ľubovník bodkovaný (možné riziko zníženia účinnosti Gilenye).

## Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

## Tehotenstvo

Nepoužívajte Gilenyu počas tehotenstva, ak sa pokúšate otehotnieť alebo ak ste žena v plodnom veku a nepoužívate účinnú antikoncepciu. Ak sa Gilenya používa počas tehotenstva, je tu riziko poškodenia nenarodeného dieťaťa. Miera vrodených poškodení, ktoré sa zaznamenali u detí vystavených počas tehotenstva Gilenye, je približne 2 krát väčšia ako je to v bežnej populácii (v ktorej je miera vrodených poškodení približne 2-3%). Najčastejšie zaznamenané poškodenia zahŕňajú srdcové, obličkové, kostrové a svalové vady.

Preto, ak ste žena v plodnom veku:

- pred začatím liečby Gilenye vás lekár bude informovať o riziku pre nenarodené dieťa a požiada vás o vykonanie testu na tehotenstvo, aby bolo isté, že nie ste tehotná
- a
- musíte používať účinnú antikoncepciu počas užívania Gilenye a dva mesiace po ukončení liečby, aby ste zabránili otehotneniu. Poradte sa so svojim lekárom o spoľahlivých spôsoboch antikoncepcie.

Váš lekár vám odovzdá kartu s vysvetlením, prečo nesmiete počas liečby Gilenye otehotnieť.

**Ak otehotníte počas užívania Gilenye, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.** Váš lekár rozhodne o ukončení liečby (pozri „Ak prestanete užívať Gilenyu“ v časti 3 a tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“). Budete tiež musieť absolvovať špecializované prenatálne vyšetrenia.

## Dojčenie

**Počas užívania Gilenye nemáte dojčiť.** Gilenya môže prechádzať do materského mlieka a u dieťaťa hrozia závažné vedľajšie účinky.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Váš lekár vám povie, či vám ochorenie dovoľuje bezpečne viesť vozidlá vrátane bicykla a obsluhovať stroje. Nepredpokladá sa, že by Gilenya mala vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Na začiatku liečby však budete musieť zostať v ordinácii lekára alebo na klinike 6 hodín po užití prvej dávky Gilenye. Vaša schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje sa môže v tomto období a možno aj po ňom zhoršiť.

## **3. Ako užívať Gilenyu**

Na liečbu Gilenye bude dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou roztrúsenej sklerózy.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka je:

### **Dospelí:**

**Dávka je jedna 0,5 mg kapsula raz denne.**

### **Deti a dospievajúci (vo veku 10 rokov a starší):**

#### **Dávka závisí od telesnej hmotnosti:**

- *Deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo nižšou:* jedna 0,25 mg kapsula denne.
- *Deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou vyššou ako 40 kg:* jedna 0,5 mg kapsula denne.

Deti a dospievajúci, ktorí začnú liečbu jednou 0,25 mg kapsulou denne a neskôr dosiahnu stabilnú telesnú hmotnosť vyššiu ako 40 kg, dostanú od lekára pokyn, aby prešli na užívanie jednej 0,5 mg kapsuly denne. V takom prípade sa odporúča zopakovať obdobie sledovania ako pri prvom podaní.

Neprekračujte odporúčanú dávku.

Gilenya je určená na vnútorné použitie.

Užívajte Gilenyu raz denne a zapite ju pohárom vody. Kapsuly Gilenye vždy prehltajte neporušené, neotvárajte ich. Gilenya sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak budete Gilenyu užívať každý deň v rovnakom čase, pomôže vám to zapamätať si, kedy máte liek užiť.

Ak chcete vedieť, ako dlho máte užívať Gilenyu, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

### **Ak užíjete viac Gilenye, ako máte**

Ak ste užíli príliš veľa Gilenye, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

### **Ak zabudnete užiť Gilenyu**

Ak ste užívali Gilenyu menej ako 1 mesiac a zabudnete užiť 1 dávku počas celého dňa, zatelefonujte svojmu lekárovi predtým, ako užíjete ďalšiu dávku. Lekár možno rozhodne, že vás budú sledovať v čase, keď užíjete ďalšiu dávku.

Ak ste užívali Gilenyu najmenej 1 mesiac a zabudli ste užívať liek viac ako 2 týždne, zatelefonujte svojmu lekárovi predtým, ako užíjete ďalšiu dávku. Lekár možno rozhodne, že vás budú sledovať v čase, keď užíjete ďalšiu dávku. Ak ste však zabudli užívať liek menej ako 2 týždne, môžete užiť nasledujúcu dávku podľa plánu.

Nikdy neužite dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Gilenyu**

Neukončíte užívanie Gilenye a nemeňte si dávku bez toho, aby ste sa o tom vopred porozprávali so svojim lekárom.

Gilenya zostane vo vašom tele až 2 mesiace po ukončení jej užívania. Počet bielych krviniek (počet lymfocytov) počas tohto obdobia tiež môže zostať nízky a vedľajšie účinky popísané v tejto písomnej informácii sa môžu stále vyskytovať. Po ukončení užívania Gilenye možno budete musieť počkať 6-8 týždňov, kým začnete novú liečbu SM.

Ak budete musieť znovu začať liečbu Gilenyou po viac ako 2 týždňoch od prerušenia užívania, účinok na tep srdca, ktorý sa normálne pozoruje na začiatku liečby, sa môže opäť vyskytnúť a bude potrebné, aby ste boli počas opätovného začatia liečby na pozorovaní v ordinácii svojho lekára alebo v nemocnici. Ak prerušíte liečbu Gilenyou na viac ako dva týždne, neužívajte následne Gilenyu bez predošlej konzultácie so svojim lekárom.

Po ukončení liečby Gilenyou váš lekár rozhodne, či a akým spôsobom je potrebné vás ďalej kontrolovať. Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak si myslíte, že sa vaše ochorenie SM zhoršuje potom, ako ste ukončili liečbu Gilenyou. Zhoršenie môže byť závažné.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť alebo sa môžu stať závažnými

**Časté** (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- Kašeľ s hlienom, nepríjemnými pocitmi v hrudníku, horúčkou (prejavy ochorenia pľúc)
- Infekcie herpetickými vírusmi (pásový opar alebo herpes zoster) s príznakmi ako pľuzgiere, pálenie, svrbenie alebo bolesť kože, poväčšine na hornej časti tela alebo na tvári. Ďalšími príznakmi môžu byť horúčka a slabosť v počiatočných štádiách infekcie, nasledované zníženou citlivosťou, svrbením alebo veľmi bolestivými červenými škvrkami
- Pomalý tep srdca (bradykardia), nepravidelný srdcový rytmus
- Druh rakoviny kože nazvaný bazocelulárny karcinóm (BCC), ktorý často vyzerá ako perleťový uzlík, hoci môže nadobudnúť aj iné formy
- Je známe, že depresia a úzkosť sa vyskytujú so zvýšenou frekvenciou u populácie s roztrúsenou sklerózou. Depresia a úzkosť boli hlásené aj u detských pacientov liečených Gilenyou.
- Zníženie telesnej hmotnosti.

**Menej časté** (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- Zápal pľúc s príznakmi ako horúčka, kašeľ, sťažené dýchanie
- Makulárny edém (opuch v oblasti centrálného videnia na sietnici v zadnej časti oka) s príznakmi ako tieň alebo slepá škvrna v strede zorného poľa, zahmlené videnie, ťažkosť s videním farieb alebo detailov
- Pokles počtu krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo podliatin
- Malígný melanóm (typ rakoviny kože, ktorý sa zvyčajne vyvinie z neobvyklého znamienka). Prejavmi malígneho melanómu môžu byť znamienka, ktoré môžu časom meniť veľkosť, tvar, vyvýšenie alebo farbu; alebo nové znamienka. Znamienka môžu svrbieť, krváčať alebo vytvárať vredy
- Krče, záchvaty kŕčov (častejšie u detí a dospievajúcich ako u dospelých)

**Zriedkavé** (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- Choroba nazývaná syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES). Príznaky môžu zahŕňať náhly nástup silnej bolesti hlavy, zmätenosť, záchvaty kŕčov a/alebo poruchy zraku.
- Lymfóm (druh rakoviny, ktorý postihuje lymfatický systém).
- Spinocelulárny karcinóm: typ rakoviny kože, ktorý sa môže prejaviť ako pevný červený uzlík, rana pokrytá chrastou alebo nová rana v existujúcej jazve

**Veľmi zriedkavé** (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí)

- Odchýlka na elektrokardiograme (inverzia vlny T)
- Nádor súvisiaci s infekciou ľudským herpesvírusom 8 (Kaposiho sarkóm)

### **Neznáme** (častosť nemožno určiť z dostupných údajov)

- Alergické reakcie, s príznakmi ako vyrážky alebo svrbiaca žihľavka, opuch pier, jazyka alebo tváre, ktoré sa pravdepodobnejšie vyskytnú v deň, keď začnete liečbu Gilenyou
- Prejavy ochorenia pečene (vrátane zlyhania pečene), ako je zožltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka), nevoľnosť alebo zvracanie, bolesť na pravej strane v oblasti brucha, tmavý moč (hnedo sfarbený), pocit menšieho hladu ako obvykle, únava a výsledky pečeňových testov mimo normy. Vo veľmi malom počte prípadov môže zlyhanie pečene viesť k transplantácii pečene
- Riziko zriedkavej infekcie mozgu nazývanej progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Prejavy PML môžu byť podobné relapsu SM. Môžu sa vyskytnúť aj príznaky, ktoré si ani nemusíte uvedomiť, napr. zmeny nálady alebo správania, poruchy pamäti, ťažkosti pri hovorení alebo dorozumívaní sa, ktoré lekár možno bude musieť bližšie preskúmať, aby vylúčil PML. Preto je veľmi dôležité čo najskôr sa porozprávať s lekárom, ak si myslíte, že sa vaša SM zhoršuje, alebo ak si vy alebo vaši blízki všimnete akékoľvek nové alebo nezvyčajné prejavy
- Kryptokokové infekcie (druh hubovej infekcie), vrátane kryptokokového zápalu mozgových blán, s príznakmi ako bolesť hlavy sprevádzaná meravením šije, citlivosťou na svetlo, nutkaním na vracanie a/alebo zmätenosťou
- Karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože). Možné prejavy karcinómu z Merkelových buniek zahŕňajú bezbolestný uzlík, ktorý má farbu pleti alebo je modrasto-červený, často na tvári, hlave alebo krku. Karcinóm z Merkelových buniek môže vyzeráť aj ako pevný bezbolestný uzlík alebo pevná bezbolestná hmota. Dlhodobé vystavovanie sa slnku a slabý imunitný systém môžu ovplyvniť riziko rozvoja karcinómu z Merkelových buniek
- Po ukončení liečby Gilenyou sa môžu príznaky SM vrátiť a môžu byť horšie, ako boli predtým alebo počas liečby.
- Autoimunitná forma anémie (znížený počet červených krviniek), pri ktorej sú červené krvinky zničené (autoimunitná hemolytická anémia).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z uvedených vedľajších účinkov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

### Iné vedľajšie účinky

**Veľmi časté** (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- Infekcia chrípkovými vírusmi s príznakmi ako únava, zimnica, bolesť hrdla, bolesť kĺbov a svalov, horúčka
- Pocit tlaku alebo bolesť v lícach a čele (zápal prinosových dutín, sínusitída)
- Bolesť hlavy
- Hnačka
- Bolesť chrbta
- Vyššie hladiny pečeňových enzýmov zistené v krvných testoch
- Kašeľ

**Časté** (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- Hubová infekcia kože (tinea versicolor)
- Závraty
- Silná bolesť hlavy, často sprevádzaná nutkaním na vracanie, vracaním a citlivosťou na svetlo (migréna)
- Nízky počet bielych krviniek (lymfocyty, leukocyty)
- Slabosť
- Svrbiace červené páliace vyrážky (ekzém)
- Svrbenie
- Zvýšená hladina tukov (triacylglyceroly) v krvi
- Vypadávanie vlasov
- Sťažené dýchanie
- Depresia
- Zahmlené videnie (pozri aj časť o makulárnom edéme pod „Niektoré vedľajšie účinky môžu byť alebo sa môžu stať závažnými“)
- Vysoký tlak krvi (Gilenya môže spôsobiť mierny nárast krvného tlaku)
- Bolesť svalov
- Bolesť kĺbov

**Menej časté** (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- Nízky počet určitých bielych krviniek (neutrofilov)
- Depresívna nálada
- Nutkanie na vracanie

**Zriedkavé** (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- Rakovina lymfatického systému (lymfóm)

**Neznáme** (častosť nemožno určiť z dostupných údajov)

- Periférny opuch (opuch okrajových častí tela, napr. končatín)

Ak je ktorýkoľvek z uvedených vedľajších účinkov závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Gilenyu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete, že balenie je poškodené alebo vykazuje známky nedovoleného zaobchádzania.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Gilenya obsahuje

- Liečivo je fingolimod.

#### Gilenya 0,25 mg tvrdé kapsuly

- Každá kapsula obsahuje 0,25 mg fingolimodu (vo forme chloridu).

- Ďalšie zložky sú:

*Obsah kapsuly:* manitol, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylbetadex, stearát horečnatý.

*Telo kapsuly:* želatína, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172).

*Atrament na potlač:* šelak (E904), čierny oxid železitý (E172), propylénglykol (E1520), koncentrovaný roztok amoniaku (E527).

#### Gilenya 0,5 mg tvrdé kapsuly

- Každá kapsula obsahuje 0,5 mg fingolimodu (vo forme chloridu).

- Ďalšie zložky sú:

*Obsah kapsuly:* manitol, stearát horečnatý.

*Telo kapsuly:* želatína, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172).

*Atrament na potlač:* šelak (E904), bezvodý etanol, izopropylalkohol, butylalkohol, propylénglykol (E1520), čistená voda, koncentrovaný roztok amoniaku (E527), hydroxid draselný, čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), dimetikón.

### Ako vyzerá Gilenya a obsah balenia

Gilenya 0,25 mg tvrdé kapsuly majú nažltlú nepriehľadnú vrchnú a spodnú časť. Na vrchnej časti je čiernym atramentom vytlačené „FTY 0.25 mg“ a na spodnej časti je vytlačený čierny radiálny pruh.

Gilenya 0,5 mg tvrdé kapsuly majú bielu nepriehľadnú spodnú časť a jasnožltú nepriehľadnú vrchnú časť. Na vrchnej časti je čiernym atramentom vytlačené „FTY0.5mg“ a na spodnej časti sú žltým atramentom vytlačené dva pruhy.

Kapsuly Gilenya 0,25 mg sú dostupné v baleniach obsahujúcich 7 alebo 28 kapsúl. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh vo vašej krajine.

Kapsuly Gilenya 0,5 mg sú dostupné v baleniach obsahujúcich 7, 28 alebo 98 kapsúl alebo v multibaleníach obsahujúcich 84 kapsúl (3 balenia po 28 kapsúl). Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh vo vašej krajine.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

**Výrobca**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberg  
Nemecko

**Lek Pharmaceuticals d.d.**

Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1526  
Slovinsko

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC**

Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1000  
Slovinsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>