

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 zvyrazňujúcimi 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 ≤ 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. K dispozícii nie sú 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).
- Podozrenie na progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu (PML) alebo potvrdená PML (pozri časť 4.4).
- 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 kardiostimulátor (pozri časť 4.4).
- Pacienti s východiskovým QTc intervalom ≥ 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 ≥ 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 blokádou 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 zvážiť 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 štúdii 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 malignity“ 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 skúšaniach 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 ohrožujúce 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

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. Väčšina prípadov PML sa vyskytla po približne 2 alebo viac rokoch liečby fingolimodom. Okrem dĺžky expozície fingolimodu medzi ďalšie potenciálne rizikové faktory PML patrí predchádzajúca liečba imunosupresívami alebo imunomodulátormi a/alebo závažná lymfopénia ($< 0,5 \times 10^9/l$). Pacienti so zvýšeným rizikom majú byť pozorne sledovaní kvôli akýmkoľvek príznakom alebo symptómom 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. 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). Pri rutinnom MRI (v súlade s národnými a miestnymi odporúčaniami) majú lekári venovať pozornosť léziám naznačujúcim PML. Nálezy na MRI môžu byť viditeľné skôr ako klinické prejavy alebo príznaky. Každoročné MRI možno považovať za súčasť zvýšenej ostražitosti najmä 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. Ak sa potvrdí PML, liečba fingolimodom sa musí natrvalo ukončiť (pozri tiež časť 4.3).

U pacientov liečených modulátormi sfingozín-1-fosfátového (S1P) receptora vrátane fingolimodu, u ktorých sa vyvinula PML a ktorí následne ukončili liečbu, bol hlásený imunitný rekonštitučný zápalový syndróm (IRIS). IRIS sa prejavuje klinickým zhoršením stavu pacienta, ktoré môže byť rýchle, môže viesť k závažným neurologickým komplikáciám alebo smrti a často sa spája s charakteristickými zmenami na MRI. Čas do nástupu IRIS u pacientov s PML bol zvyčajne od týždňov do mesiacov po ukončení liečby modulátorom S1P receptorov. Malo by sa vykonávať monitorovanie vývoja IRIS a zahájiť vhodnú liečbu súvisiaceho zápalu.

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 Gilenya, ak u pacienta vznikne makulárny edém. Pri rozhodovaní o tom, či sa liečba Gilenou 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. Známky 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 hepatitídou 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 Gilenyou. 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 alkalickej 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 Gilenyou ukončiť. Monitorovanie pečene má pokračovať. Ak sa sérové hladiny vrátia do normálu (vrátane zistenia alternatívnej príčiny hepatálnej dysfunkcie), môže sa liečba Gilenyou 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 Gilenyou, pri použití Gilenye u pacientov s významným ochorením pečene v anamnéze je potrebná opatrnosť.

Účinky na tlak krvi

Pacienti, ktorých hypertenziu neznížili lieky, boli vylúčení z účasti na klinických skúšaníach pred uvedením lieku na trh a osobitná starostlivosť je potrebná, ak sa Gilenyou liečia pacienti s neovládnutou hypertenziou.

V klinických skúšaníach 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 (FEV₁) 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 skúšaníach 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 reaktívacie 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 Gilenyou.

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 zhodnotenia. 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 opatrnosť.

Po ukončení liečby fingolimodom v prípade PML sa odporúča sledovať pacientov z hľadiska rozvoja imunitného rekonštitučného zápalového syndrómu (PML-IRIS) (pozri vyššie „Progresívna multifokálna leukoencefalopatia“).

Kvôli riziku opätovného návratu ochorenia sa pri ukončení liečby fingolimodom odporúča opatrnosť (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 opatrnosť (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 opatrnosť.
- Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrickej 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 Gilenyu 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 Ovplyvnenie 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 Gilenyou 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 pečeňových 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.

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Chrípka Sínusitída
Časté:	Infekcie spôsobené herpetickými vírusmi Bronchitída Tinea versicolor
Menej časté:	Pneumónia
Neznáme:	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)** Kryptokokové infekcie**
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Časté:	Bazocelulárny karcinóm
Menej časté:	Malígny melanóm****
Zriedkavé:	Lymfóm*** Spinocelulárny karcinóm****
Veľmi zriedkavé:	Kaposiho sarkóm****
Neznáme:	Karcinóm z Merkelových buniek***
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté:	Lymfopénia Leukopénia
Menej časté:	Trombocytopénia
Neznáme:	Autoimunitná hemolytická anémia*** Periférny edém***
Poruchy imunitného systému	
Neznáme:	Reakcie z precitlivenosti vrátane exantému, urtikárie a angioedému pri začatí liečby*** Imunitný rekonštitučný zápalový syndróm (IRIS)**
Psychické poruchy	
Časté:	Depresia
Menej časté:	Depresívna nálada
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy
Časté:	Závraty Migréna
Menej časté:	Epileptický záchvat
Zriedkavé:	Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)*
Neznáme:	Závažné zhoršenie ochorenia po vysadení fingolimodu***
Poruchy oka	
Časté:	Neostré videnie
Menej časté:	Makulárny edém
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Bradykardia Átrioventrikulárna blokáda
Veľmi zriedkavé:	Inverzia vlny T***
Poruchy ciev	
Časté:	Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté:	Kašeľ
Časté:	Dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Hnačka
Menej časté:	Nauzea***

Poruchy pečene a žľových ciest	
Neznáme:	Akútne zlyhanie pečene***
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté:	Ekzém Alopécia Pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Bolesť chrbta
Časté:	Myalgia Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté:	Asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
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, IRIS 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.

Bradyarytmia

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 skúšaniach 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 Gilenye 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 jestvujúcim ochorením. Spojitosť týchto udalostí s Gilenyou 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 Gilenyou (pozri aj časť 4.4, Účinky na tlak krvi).

Funkcia pečene

U dospelých a pediatrických pacientov so sclerosis multiplex liečených Gilenyou 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 ≥ 3 x ULN (horná hranica normy) a u 1,8 % dospelých pacientov ≥ 5 x ULN. Zvýšenie pečeňových aminotransferáz sa u niektorých pacientov znovu objavilo po opätovnom podaní, čo svedčí o súvislosti s liekom. V klinických skúšaniach 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 ≥ 5 x 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 skúšaní 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 Gilenyou sa pozoroval mierny, od dávky závislý pokles hodnôt objemu úsilného výdychu (FEV₁) 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 FEV₁ 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 končiac 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 pediatrickej 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 ojedinělými 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 ≥ 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: L04AE01

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 antagonista 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 pozitívne chronotropný účinok. Na začiatku liečby fingolimodom dochádza k nárastu predčasných kontrakcií predsiení, ale nedochádza k zvýšeniu výskytu fibrilácií/flutteru predsiení 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⁺ 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 FEV₁ a úsilný expiračný prietok (FEF) 25-75. Avšak jednorazové dávky fingolimodu ≥ 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 prekonali ≥ 2 relapsy počas predchádzajúcich 2 rokov alebo ≥ 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

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinické ukazovatele		
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)*	
Ukazovatele MRI		
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 dostávať 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 štúdii 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

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinické ukazovatele		
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)	
Ukazovatele MRI		
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

	Fingolimod 0,5 mg	Interferón beta- 1a, 30 µg
Klinické ukazovatele		
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)	
Ukazovatele MRI		
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 interferónom 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 %] interferónom beta-1a). Výsledky sú uvedené v Tabuľke 4.

Tabuľka 4 Štúdia D2311 (PARADIGMS): hlavné výsledky

	Fingolimod 0,25 mg alebo 0,5 mg	Interferón beta-1a 30 µg
Klinické ukazovatele	N=107	N=107 [#]
Frekvencia relapsov za rok (primárny ukazovateľ)	0,122**	0,675
Percentuálny podiel pacientov bez relapsov po 24 mesiacoch	85,7**	38,8
Ukazovatele MRI		
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 interferónom 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 (≥ 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. Štúdia 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)-enantiomér 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 $6,3 \pm 2,3$ 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 terapeutickej 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 hypertrofie 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
<https://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

Gilenya 0,25 mg tvrdé kapsuly

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Gilenya 0,5 mg tvrdé kapsuly

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španielsko

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

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 predloženom 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
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:

Bezpečnostné témy	Kľúčové bezpečnostné informácie
Bradyarytmia (vrátane porúch vedenia a bradykardie komplikovanej hypotenziou) vyskytujúca sa po prvej dávke	• Nezačínajte liečbu GILENYOU u pacientov so ochorením srdca alebo u pacientov, ktorí užívajú lieky, pri ktorých je GILENYA kontraindikovaná. • Pred začatím liečby GILENYOU u pacientov so základným ochorením alebo u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré nesú zvýšené riziko závažných porúch rytmu alebo bradykardie, sa uistite, že očakávaný prínos prevažuje nad možnými rizikami a požiadajte kardiológa o radu týkajúcu sa vhodného monitorovania (minimálne predĺžené monitorovanie počas noci pri začatí liečby) a/alebo úpravu súbežne užívaného lieku. • Monitorujte všetkých pacientov po dobu najmenej prvých 6 hodín po podaní prvej dávky GILENYE pre príznaky a prejavy bradykardie, vrátane kontroly elektrokardiogramu (EKG) a krvného tlaku pred podaním a 6 hodín po prvej dávke. • Ak sa po podaní dávky objavia príznaky bradyarytmie, predĺžte monitorovanie po prvej dávke podľa pokynov až do jej odstránenia; oboznámte sa s kritériami (napr. potreba farmakologickej intervencie, vekovo špecifické limity srdcovej frekvencie, nové EKG nálezy), ktoré by si vyžadovali monitorovanie počas noci. • Dodržiavajte odporúčania na monitorovanie po podaní prvej dávky pri prerušení liečby alebo zvýšení dennej dávky.

Zvýšenie pečeňových transamináz	• Nezačínajte liečbu GILENYOU u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) • Hladiny transamináz a bilirubínu sa majú vyšetriť pred začatím liečby GILENYOU, monitorovať každé 3 mesiace počas prvého roka liečby a potom pravidelne do 2 mesiacov po ukončení liečby GILENYOU. • Pri asymptomatickom zvýšení funkčných pečeňových testov (PFT) vykonávajte PFT častejšie ak sú pečeňové aminotransferázy vyššie ako 3-násobok, ale nižšie ako 5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN) bez zvýšenia sérového bilirubínu. Prerušte liečbu GILENYOU ak sú pečeňové aminotransferázy najmenej 5-násobok ULN alebo najmenej 3-násobok ULN spojené s akýmkoľvek zvýšením sérového bilirubínu. Opätovne nasad'te GILENYU až po dôkladnom zvážení pomeru prínosu a rizika. • U pacientov s klinickými príznakmi poruchy funkcie pečene okamžite vyhodno'te stav, ak sa potvrdí významné poškodenie pečene, liečbu GILENYOU ukončite. 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.
Makulárny edém	• Pred začatím liečby GILENYOU zabezpečte oftalmologické vyšetrenie u pacientov s diabetes mellitus alebo uveitídou v anamnéze. • Vykonajte oftalmologické vyšetrenie u všetkých pacientov 3 až 4 mesiace po začatí liečby GILENYOU. • U pacientov, u ktorých sa vyvinie makulárna degenerácia, sa odporúča prerušiť liečbu GILENYOU. Opätovne nasad'te GILENYU až po dôkladnom zvážení pomeru prínosu a rizika.

Oportúnne infekcie vrátane vírusu varicella zoster (VZV), herpetických vírusových infekcií iných ako VZV, plesňových infekcií	• Nezačínajte liečbu GILENYOU u pacientov so syndrómom imunodeficiencie, so zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií vrátane imunokompromitovaných pacientov alebo so závažnými aktívnymi infekciami alebo aktívnymi chronickými infekciami (napr. hepatitída alebo tuberkulóza). • GILENYA sa môže začať podávať pacientom, u ktorých závažná aktívna infekcia ustúpila. • Antineoplastická, imunomodulačná alebo imunosupresívna liečba sa nemá podávať súbežne pre riziko aditívnych účinkov na imunitný systém. Dôkladne zvážte každé rozhodnutie podať dlhodobú súbežnú liečbu kortikosteroidmi. • Pred liečbou GILENYOU a počas nej monitorujte počet lymfocytov v periférnej krvi. Pri počte lymfocytov $<0,2 \times 10^9/l$ prerušte liečbu až do obnovenia počtu lymfocytov. • Poučte pacientov, aby hlásili príznaky a prejavy infekcií počas liečby GILENYOU a dva mesiace po jej ukončení. • V prípade potenciálne závažných infekcií pacienta okamžite vyšetrite a zvážte odporúčanie na infekčné ochorenie. Zvážte pozastavenie liečby GILENYOU a pomer prínosu a rizika akéhokoľvek následného opätovného nasadenia lieku. • Uvedomte si, že pri liečbe GILENYOU sa vyskytli závažné, život ohrozujúce a niekedy fatálne prípady oportúnnych infekcií centrálného nervového systému (CNS) vrátane herpetickej vírusovej infekcie (encefalitída, meningitída a meningo-encefalitída; pozorované kedykoľvek) a kryptokokovej meningitídy, (pozorovanej približne po 2-3 rokoch). • U pacientov s herpetickými infekciami CNS sa má prerušiť podávanie GILENYE. U pacientov s kryptokokovou meningitídou sa má prerušiť podávanie GILENYE, pričom pred opätovným nasadením lieku je potrebné starostlivé zváženie špecialistom. • Informujte pacientov, že počas liečby GILENYOU nemajú dostávať živé oslabené vakcíny a že iné vakcíny môžu byť menej účinné. • Pred začatím liečby GILENYOU skontrolujte stav protilátok proti vírusu varicella zoster a pacientom s negatívnymi protilátkami odporučte úplný cyklus vakcinácie proti VZV. Odložte začiatok liečby o 1 mesiac, aby sa umožnilo dosiahnutie plného účinku vakcinácie. • Pred začatím liečby odporučte očkovanie proti ľudskému papiloma vírusu (HPV).
--	---

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)	• Neliečte GILENYOU pacientov s podozrením na PML alebo s potvrdenou PML. • Uvedomte si, že PML sa pozorovala prevažne po 2 alebo viac rokoch liečby fingolimodom. • Zabezpečte, aby pacienti mali základnú magnetickú rezonanciu (MRI) zvyčajne do 3 mesiacov pred začiatkom liečby GILENYOU. Každoročné MRI vyšetrenia sa majú zvážiť najmä u pacientov s viacerými rizikovými faktormi všeobecne spojenými s PML. Ak existuje podozrenie na PML, okamžite vykonajte diagnostickú MRI a zastavte podávanie GILENYE, kým sa PML nevylúči. Ak sa PML potvrdí, liečba GILENYOU sa musí natrvalo ukončiť. • U pacientov liečených modulátormi receptora S1P vrátane fingolimodu, u ktorých sa vyvinula PML a ktorí následne ukončili liečbu, bol hlásený imunitný zápalový rekonštitučnýsyndróm (IRIS). Čas do nástupu IRIS u pacientov s PML bol zvyčajne od niekoľkých týždňov do niekoľkých mesiacov po ukončení liečby modulátorom receptora S1P. Vývoj IRIS sa má monitorovať a má sa zahájiť vhodná liečba súvisiaceho zápalu.
Reprodukčná toxicita	• GILENYA je teratogénna a kontraindikovaná u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu alebo sú tehotné. • Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a dva mesiace po jej ukončení. • Pred začatím liečby a následne v pravidelných intervaloch poučte ženy v reprodukčnom veku, vrátane dospelých dievčat, ich rodičov alebo zákonných zástupcov o rizikách pre plod a o používaní účinnej antikoncepcie počas liečby a dva mesiace po jej ukončení. • Pred začatím liečby potvrdte negatívny výsledok tehotenského testu a tehotenský test sa musí opakovať vo vhodných intervaloch. • Ak žena otehotnie, prerušte liečbu GILENYOU a zvážte možný návrat aktivity ochorenia. • Poučte pacientku, aby ukončila liečbu GILENYOU dva mesiace pred plánovanou graviditou.

Rakovina kože (bazocelulárny karcinóm, Kaposiho sarkóm, malígny melanóm, karcinóm z Merkelových buniek, spinocelulárny karcinóm)	• Vykonajte vyšetrenie kože pred začatím liečby a následne každých 6 až 12 mesiacov. • V prípade zistenia podozrivých lézií odošlite pacientov k dermatológovi. • Upozornite pacientov aby sa nevystavovali slnečnému žiareniu bez ochrany. • Poučte pacienta, aby sa vyhol súbežnej fototerapii s UV-B žiarením alebo PUVA-fotochemoterapii.
Použitie u pediatrických pacientov vrátane vplyvu na rast a vývoj	• Všetky upozornenia a bezpečnostné opatrenia a monitorovanie pre dospelých sa vzťahujú aj na pediatrických pacientov • určite stupeň podľa Tannera a stanovte telesnú výšku a telesnú hmotnosť ako súčasť štandardnej starostlivosti • Pred začatím liečby GILENYOU sa uistite, že stav očkovania je aktuálny. • Monitorujte prejavy a príznaky depresie a úzkosti.

Príručka pre pacienta/rodiča/opatrovateľa

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

Bezpečnostné témy	Kľúčové bezpečnostné informácie
Bradyarytmia (vrátane porúch vedenia a bradykardie komplikovanej hypotenziou) vyskytujúca sa po prvej dávke	• Informujte svojho lekára, ak máte základné srdcové ochorenie alebo užívate lieky, o ktorých je známe, že znižujú srdcovú frekvenciu. • Pred prvou dávkou GILENYYE vám lekár urobí EKG a zmeria krvný tlak. • Váš lekár bude monitorovať vašu srdcovú frekvenciu po prvej dávke. Môže byť potrebné predĺžené a nočné monitorovanie. Pri opätovnom začatí liečby môže byť potrebné následné monitorovanie. • Okamžite informujte svojho lekára o príznakoch poukazujúcich na nízku srdcovú frekvenciu (ako sú závraty, vertigo, nevoľnosť alebo búšenie srdca), ktoré sa objavia po prvej dávke GILENYYE. • V prípade vynechania dávky kontaktujte svojho lekára, pretože monitorovanie prvej dávky môže byť potrebné zopakovať.
Zvýšenie pečeneových transamináz	• Informujte svojho lekára, ak máte problémy s pečeňou. • Váš lekár vykoná funkčné pečeneové testy pred začatím liečby, v určených intervaloch počas liečby a do 2 mesiacov po jej ukončení. • Informujte svojho lekára, ak spozorujete niektorý z príznakov poškodenia pečene (napr. zožltnutie kože alebo očných bielok, nezvyčajne tmavý moč, bolesť na pravej strane v oblasti žalúdka, nevysvetliteľnú nevoľnosť a vracanie).
Makulárny edém	• Váš lekár vám môže pred začatím liečby GILENYOU a podľa potreby počas liečby zabezpečiť očné vyšetrenie. Kontrolné vyšetrenie zraku sa môže vykonať 3–4 mesiace po začatí liečby GILENYOU. • Okamžite informujte svojho lekára o akýchkoľvek príznakoch zmien zraku počas liečby a až do dvoch mesiacov po ukončení liečby GILENYOU.

Oportúnne infekcie vrátane vírusu varicella zoster (VZV), herpetických vírusových infekcií iných ako VZV, plesňových infekcií	• Váš lekár bude sledovať počet lymfocytov v krvi pred liečbou GILENYOU a počas nej. Liečba GILENYOU sa môže prerušiť, ak je počet lymfocytov v krvi príliš nízky. • Okamžite informujte svojho lekára o príznakoch a symptómoch infekcie počas liečby GILENYOU a až do dvoch mesiacov po ukončení liečby (ako je horúčka, príznaky podobné chrípke, bolesť hlavy sprevádzaná stuhnutím šíje, citlivosť na svetlo, nevoľnosť, pásový opar a/alebo zmätenosť alebo záchvaty [môže ísť o príznaky meningitídy a/alebo encefalitídy]).
Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)	• PML je zriedkavé ochorenie mozgu spôsobené infekciou, ktoré môže viesť k ťažkému postihnutiu alebo smrti. • Váš lekár vám pred začatím liečby a počas liečby zabezpečí vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MRI), aby sa sledovalo riziko PML. • Okamžite informujte svojho lekára, ak sa domnievate, že sa vaša SM zhoršuje, alebo ak spozorujete akékoľvek nové príznaky počas a po liečbe GILENYOU, napríklad zmeny nálady alebo správania, novú alebo zhoršujúcu sa slabosť na jednej strane tela, zmeny videnia, zmätenosť, výpadky pamäti alebo ťažkosti s rečou a komunikáciou. Môže ísť o príznaky PML alebo zápalovej reakcie (známej ako imunitný rekonštitučný zápalový syndróm alebo IRIS), ktorá sa môže vyskytnúť u pacientov s PML po skončení užívania keď sa GILENYA odstráni z tela. • Porozprávajte sa so svojím partnerom alebo opatrovateľmi a informujte ich o svojej liečbe. Môžu sa objaviť príznaky, ktoré by ste si sami nemuseli uvedomiť.
Rakovina kože (bazocelulárny karcinóm, Kaposiho sarkóm, malígny melanóm, karcinóm z Merkelových buniek, spinocelulárny karcinóm)	• Okamžite informujte svojho lekára, ak sa vám na koži objavia uzlíky (napr. lesklé, perleťové uzlíky), škvrny alebo otvorené rany, ktoré sa do niekoľkých týždňov nezahoja. U pacientov so sklerózou multiplex liečených GILENYOU boli hlásené prípady rakoviny kože. Príznaky rakoviny kože môžu zahŕňať abnormálny rast alebo zmeny kožného tkaniva (napr. nezvyčajné znamienka) so zmenou farby, tvaru alebo veľkosti v priebehu času.

Reprodukčná toxicita	- GILENYA sa nesmie používať u žien, ktoré môžu otehotnieť a nepoužívajú účinnú antikoncepciu alebo ktoré sú tehotné. - Ak ste žena vo fertilnom veku, musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby a dva mesiace po jej ukončení. - Okamžite oznámte svojmu lekárovi každé (plánované alebo neplánované) tehotenstvo počas liečby a do dvoch mesiacov po ukončení liečby GILENYOU.
Špeciálne pre pediatrických pacientov	Všetky upozornenia a bezpečnostné opatrenia a monitorovanie pre dospelých sa vzťahujú aj na pediatrických pacientov. Okrem toho: - Váš lekár zhodnotí telesnú výšku, hmotnosť a stav puberty v súlade so štandardnou starostlivosťou. - Pred začatím liečby GILENYOU váš lekár zabezpečí, aby bol váš stav očkovania aktuálny. - Bude sledovať prejavy a príznaky depresie a úzkosti.

Špecifická tehotenská informačná karta pre pacienta

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

- AK SA GILENYA UŽÍVA POČAS TEHOTENSTVA, MÔŽE POŠKODIŤ VAŠE NENARODENÉ DIEŤA. GILENYA je kontraindikovaná počas gravidity a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu. Je dôležité, aby ste počas liečby GILENYOU a 2 mesiace po ukončení užívania používali účinnú antikoncepciu, aby ste predišli otehotneniu. Váš lekár vám poskytne poradenstvo týkajúce sa účinnej antikoncepcie. - Váš lekár vám poskytne poradenstvo pred začatím liečby a potom pravidelne ohľadom rizika poškodenia nenarodeného dieťaťa GILENYOU a potrebných opatrení na minimalizáciu tohto rizika. - Je potrebné vykonať tehotenský test a overiť negatívny výsledok lekárom pred začatím liečby. Tehotenský test sa musí opakovať v primeraných intervaloch - Ženy počas liečby nesmú otehotnieť. Ak otehotníte alebo plánujete otehotnieť, liečba GILENYOU sa musí prerušiť. - Ak si myslíte, že ste tehotná, okamžite informujte svojho lekára. Váš lekár vám poskytne poradenstvo v prípade tehotenstva a vyhodnotí výsledok prípadnej gravidity. - Akonáhle dôjde po ukončení liečby GILENYOU k zhoršeniu sklerózy multiplex, okamžite informujte svojho lekára.

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 DOHLADU 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 VZNIKUTÝCH, 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 ČITATELNÉ 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 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 DOHLADU 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 VZNIKUTÝCH, 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 DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, 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 DOHLADU 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

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, 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 ĽUDSKÝM 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 LÁTKO

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 DOHLĎADU
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 VZNIKUTÝCH, 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

ŠKATUĽA 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 DOHLĎADU 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

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.
Uchovávať 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 DOHLĎADU 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 VZNIKUTÝCH, 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 ČITATELNÉ 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 Gilenyu
3. Ako užívať Gilenyu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Gilenyu
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 má váš lekár podozrenie, že môžete mať **zriedkavú infekciu mozgu nazývanú progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) alebo ak bola PML potvrdená.**
- 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 Gileny,
- **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 cholinesterázy 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.

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.

PML

PML je zriedkavé ochorenie mozgu spôsobené infekciou, ktoré môže viesť k ťažkému postihnutiu alebo smrti. Pred začatím liečby vám lekár zabezpečí vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MRI) a tiež počas liečby na sledovanie rizika PML.

Ak si myslíte, že sa vaša SM zhoršuje alebo ak si všimnete akékoľvek nové prejavy, napríklad zmeny nálady alebo správania, nová alebo zhoršujúca sa slabosť na jednej strane tela, zmeny videnia, zmätenosť, výpadky pamäti alebo ťažkosti s rečou a komunikáciou čo najskôr sa porozprávajte so svojim lekárom. Môžu to byť prejavy PML. Porozprávajte sa aj so svojim partnerom alebo opatrovníkmi a informujte ich o svojej liečbe. Môžu sa objaviť príznaky, ktoré by ste si sami nemuseli uviesť.

Ak dostanete PML, dá sa liečiť a vaša liečba Gilenyou bude ukončená. Niektorí ľudia dostanú zápalovú reakciu, až keď sa Gilenya odstráni z tela. Táto reakcia (známa ako imunitný rekonštitučný zápalový syndróm alebo IRIS) môže viesť k zhoršeniu vášho stavu vrátane zhoršenia funkcie mozgu.

Makulárny edém

Ak máte alebo ste mali poruchy videnia alebo iné prejavy opuchu v oblasti centrálného 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 dosť bielych krviniek v krvi, a možno bude chcieť pravidelne opakovať tento test. Ak nemáte dosť 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 svojim 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 depresiu 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 Gilenyou 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. Poraďte sa so svojim lekárom o spoľahlivých spôsoboch antikoncepcie.

Váš lekár vám odovzdá kartu s vysvetlením, prečo nesmiete počas liečby Gilenyou 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 Gilenyou 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 niečím 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 prehĺtajte 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 svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ak užijete viac Gilenye, ako máte

Ak ste užili 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 užijete ďalšiu dávku. Lekár možno rozhodne, že vás budú sledovať v čase, keď užijete ďalšiu dávku.

Ak ste užívali Gilenyu najmenej 1 mesiac a zabudli ste užívať liek viac ako 2 týždne, zatelefonujte svojmu lekárovi predtým, ako užijete ďalšiu dávku. Lekár možno rozhodne, že vás budú sledovať v čase, keď užijete 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, účinkov 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 Gilenyou bez predošlej konzultácie so svojím 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 neprejavia 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 škvrnami
- 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 tiene alebo slepá škvrna v strede zorného poľa, zahmlené videnie, ťažkosti s videním farieb alebo detailov
- Pokles počtu krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo podliatin
- Malígny 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
- Kŕče, záchvaty kŕčov (častejšie u detí a dospievajúcich ako u dospelých)

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- Choroba nazývaná syndróm reverzibilnej posteriornej 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 (častot' nemožno určiť z dostupných údajov)

- Alergické reakcie, s príznakmi ako vyrážky alebo svrbíaca 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 pečenej 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
- Zápalové ochorenie po ukončení liečby Gilenyou (známe ako imunitný rekonštitučný zápalový syndróm alebo IRIS)
- 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 vyzerat' 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 prínosových dutín, sínusitída)
- Bolesť hlavy
- Hnačka
- Bolesť chrbta
- Vyššie hladiny pečenej testov 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 (neutrofily)
- Depresívna nálada
- Nutkanie na vracanie

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- Rakovina lymfatického systému (lymfóm)

Neznáme (častotou 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 lekárnika. 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 uchováajte 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.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchováajte 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 Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španielsko

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

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

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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