

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Gilenya je indikován v monoterapii jako léčba modifikující průběh onemocnění (DMT, disease modifying therapy) u vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy u následujících skupin dospělých pacientů:

- U pacientů, kteří mají vysoce aktivní formu onemocnění i přes úplnou a odpovídající terapii nejméně jedním chorobu modifikujícím lékem (výjimky a informace o washout periodě viz body 4.4 a 5.1).

nebo

- Pacienti s rychle progredující závažnou relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy definovanou 2 nebo více těžkými relapsy během jednoho roku a s 1 nebo více gadolinium enhancující lézí na MRI mozku nebo s významně zvýšeným výskytem T2 lézí ve srovnání s předchozím vyšetřením MRI.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

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

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

Zvláštní populace

Starší populace

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Diabetici

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

Pediatrická populace

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

4.3 Kontraindikace

Známý syndrom imunodeficiency.

Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, včetně pacientů se sníženou imunitou (včetně těch, kteří jsou v současné době na imunosupresivní léčbě nebo pacientů s imunitou oslabenou předchozími terapiemi).

Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce (hepatitida, tuberkulóza).

Známé aktivní maligní onemocnění.

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

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bradyarytmie

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

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

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

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

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

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

S ohledem na riziko závažných poruch rytmu nesmí přípravek Gilenya užívat pacienti s atrioventrikulárním blokem druhého stupně typu Mobitz II, AV blokem vyššího stupně, sick-sinus syndromem nebo sino-atriálním srdečním blokem, se symptomatickou bradykardií nebo rekurentní synkopou v anamnéze nebo pacienti s významným prodloužením QT intervalu (QTc >470 ms (ženy) nebo >450 ms (muži)). Protože významná bradykardie může být špatně tolerovaná u pacientů se známou ischemickou chorobou srdeční (včetně anginy pectoris), cerebrovaskulární chorobou, infarktem myokardu v anamnéze, městnavou chorobou srdeční, srdeční zástavou v anamnéze, dekompenzovanou hypertenzí nebo závažnou spánkovou apnoe, nesmí tito pacienti přípravek Gilenya užívat. U těchto pacientů lze uvažovat o léčbě přípravkem Gilenya pouze tehdy, pokud předpokládaný prospěch vyváží možná rizika. Pokud se uvažuje o léčbě, je před zahájením léčby nezbytná konzultace s kardiologem kvůli určení nejvhodnějšího způsobu monitorování, při zahájení léčby se doporučuje přinejmenším prodloužené monitorování přes noc (viz též bod 4.5).

Přípravek Gilenya nebyl hodnocen u pacientů s arytmiemi vyžadujícími léčbu antiarytmiky třídy Ia (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol). Antiarytmika tříd Ia a III jsou spojena s případy torsade de pointes u pacientů s bradykardií. Protože zahájení léčby přípravkem Gilenya vede k poklesu srdeční frekvence, neměl by být přípravek Gilenya podáván současně s těmito antiarytmiky.

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

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

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

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

QT interval

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

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

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

Infekce

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

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

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

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

Účinky přípravku Gilenya na imunitní systém mohou zvýšit riziko infekcí, včetně oportunních (viz bod 4.8). U pacientů s příznaky infekce během léčby je třeba používat účinné diagnostické a léčebné postupy. Pacienti léčení přípravkem Gilenya by měli být poučeni, aby během léčby hlásili příznaky infekce svému lékaři.

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

Po uvedení na trh byl yhlášen izolované případy kryptokokové meningitidy (houbová infekce) (viz bod 4.8). Pacienti se symptomy a známkami odpovídajícími kryptokokové meningitidě (tj. bolest hlavy doprovázená mentálními změnami jako zmatenost, halucinace a/nebo změny osobnosti) mají být neprodleně diagnosticky vyšetřeni. Pokud se potvrdí diagnóza kryptokokové meningitidy, fingolimod má být vysazen a má být zahájena vhodná léčba. Pokud je odůvodněno znovuzahájení léčby fingolimodem, je nutná multidisciplinární konzultace (tj. se specialistou na infekční choroby).

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

Makulární edém

Makulární edém se zrakovými příznaky nebo bez nich byl hlášen u 0,5 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg, objevoval se především v prvních 3 - 4 měsících léčby (viz bod 4.8).

Po 3 - 4 měsících od zahájení léčby se proto doporučuje oční vyšetření. Pokud pacient udává zrakové potíže kdykoliv v průběhu léčby, mělo by být provedeno vyšetření očního pozadí včetně makuly.

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

Pokračování léčby přípravkem Gilenya u pacientů s makulárním edémem nebylo hodnoceno. Pokud se u pacienta objeví makulární edém, doporučuje se léčbu přípravkem Gilenya přerušit. Rozhodnutí, zda by měla či neměla být léčba přípravkem Gilenya znovu zahájena po vyřešení makulárního edému by mělo vzít do úvahy možné přínosy a rizika pro každého jednotlivého pacienta.

Jaterní funkce

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

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

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

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

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

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

Interference se serologickými vyšetřeními

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

Účinky na krevní tlak

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

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

Respirační účinky

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

Posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom

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

Předchozí léčba imunosupresivy nebo imunomodulačními přípravky

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

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

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

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

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

Rozhodnutí o déletrvající současné léčbě kortikosteroidy je nutné důkladně zvážit.

Současné podávání se silnými induktory CYP450

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

Karcinom bazálních buněk (bazaliom)

Karcinom bazálních buněk, bazaliom (BCC,) byl hlášen u pacientů léčených přípravkem Gilenya (viz bod 4.8). Pozornost vůči kožním lézím je zcela namístě a při zahájení léčby, nejdéle po roce od zahájení a dále v ročních intervalech se doporučuje vyhodnocení stavu pokožky ošetřujícím lékařem s ohledem na klinický stav. Pokud jsou zjištěny podezřelé kožní léze, je nutné pacienta odeslat na kontrolu k dermatologovi.

Ukončení léčby

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antineoplastika, imunomodulační nebo imunosupresivní přípravky

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

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

Vakcinace

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

Látky vyvolávající bradykardii

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

Farmakokinetické interakce ostatních látek s fingolimodem

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

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

Farmakokinetické interakce fingolimodu s ostatními látkami

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u žen

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

Těhotenství

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

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Populace pro hodnocení bezpečnosti je odvozena ze dvou placebem kontrolovaných klinických hodnocení fáze III a jednoho klinického hodnocení fáze III s aktivní kontrolou u pacientů s relabující-remitentní roztroušenou sklerózou. Zahrnovala celkem 2431 pacientů léčených přípravkem Gilenya (0,5 nebo 1,25 mg). Studie D2301 (FREEDOMS) byla 2letá placebem kontrolovaná klinická studie s 854 pacienty léčenými fingolimodem (placebo: 418). Studie D2309 (FREEDOMS II) bylo dvouleté placebem kontrolované klinické hodnocení u 728 pacientů s roztroušenou sklerózou léčených fingolimodem (placebo: 355). Ve spojeném souboru dat z těchto dvou studií byly nejzávažnější nežádoucí účinky při léčbě přípravkem Gilenya 0,5 mg infekce, makulární edém a přechodný atrioventrikulární blok při zahájení léčby. Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence $\geq 10\%$) při léčbě přípravkem Gilenya 0,5 mg byly chřipka, sinusitida, bolest hlavy, průjem, bolest zad, zvýšené jaterní enzymy a kašel. Nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným při léčbě přípravkem Gilenya 0,5 mg, který vedl k přerušení léčby, bylo zvýšení hladiny ALT (3,8 %). Nežádoucí účinky ve studii D2302 (TRANSFORMS), jednoročním klinickém hodnocení u 849 pacientů léčených fingolimodem, kde byl jako komparátor použit interferon beta-1a, byly obecně podobné placebem kontrolované studii s ohledem na rozdílnou dobu trvání studie.

Nežádoucí účinky hlášené ve studiích D2301 (FREEDOMS) a D2309 (FREEDOMS II) při léčbě přípravkem Gilenya 0,5 mg jsou uvedeny níže. Četnosti jsou definovány dle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Infekce a infestace

Velmi časté:	Chřipka Sinusitida
Časté:	Infekce herpetickým virem Bronchitida Tinea versicolor
Méně časté:	Pneumonie
Není známo**:	Kryptokokové infekce

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Časté:	<u>Karcinom bazálních buněk (bazaliom)</u>
Vzácné***:	Lymfom

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté:	Lymfopenie Leukopenie
Není známo***:	Periferní edém

Poruchy imunitního systému

Není známo***:	Hypersenzitivita, včetně vyrážky, kopřivky a angioedém po zahájení léčby
----------------	--

Psychiatrické poruchy

Časté:	Deprese
Méně časté:	Zhoršená nálada

Poruchy nervového systému

Velmi časté:	Bolest hlavy
Časté:	Závrať Migréna
Vzácné*:	Posterioerní reverzibilní encefalopatický syndrom (PRES)

Poruchy oka

Časté: Rozmazané vidění

Méně časté: Makulární edém

Srdeční poruchy

Časté: Bradykardie
Atrioventrikulární blokáda

Velmi vzácné***: Inverze T vlny

Cévní poruchy

Časté: Hypertenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi časté: Kašel

Časté: Dušnost

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Průjem

Méně časté***: Nausea

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: Ekzém

Alopecie

Svědění

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi časté: Bolest zad

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: Astenie

Vyšetření

Velmi časté: Zvýšení jaterních enzymů (zvýšené ALT, gama-glutamyltransferáza, aspartáttransamináza)

Časté: Zvýšení triacylglycerolů v krvi

Méně časté: Snížení počtu neutrofilů

* Nebylo hlášeno ve studiích FREEDOMS, FREEDOMS II a TRANSFORMS. Kategorie četnosti byla založena na očekávané expozici přibližně 10 000 pacientů ve všech klinických hodnoceních s fingolimodem.

** Kryptokokové infekce, včetně izolovaných případů kryptokokové meningitidy, byly hlášeny po uvedení na trh (viz bod 4.4).

*** Nežádoucí účinky ze spontánních hlášení a literatury

Popis vybraných nežádoucích účinků***Infekce***

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

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

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

Makulární edém

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

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

Bradyarytmie

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

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

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

Krevní tlak

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

Jaterní funkce

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

Poruchy nervového systému

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

Cévní příhody

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

Respirační systém

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

Lymfomy

V obou klinických studiích i po uvedení na trh se objevily případy lymfomu rozličných typů včetně jednoho fatálního případu B-lymfomu pozitivního na Epstein-Barr virus (EBV). Výskyt případů lymfomu (B-buněk a T-buněk) byl v klinických studiích vyšší než očekávaná incidence v celkové populaci.

Hemofagocytární syndrom

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

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

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

Ani dialýza, ani výměna plazmy neodstraňují fingolimod z těla.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektivní imunosupresivum, ATC kód: L04AA27

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

Tabulka 1: Studie D2301 (FREEDOMS): Hlavní výsledky

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

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

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

Tabulka 2: Studie D2309 (FREEDOMS 2): Hlavní výsledky

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

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

Tabulka 3: Studie D2302 (TRANSFORMS): Hlavní výsledky

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Farmakologicky aktivní metabolit zodpovědný za účinnost je fingolimod fosfát.

Absorpce

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

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

Distribuce

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

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

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

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

Linearita

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

Charakteristiky specifických skupin pacientů

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

Fingolimod byl u lčených zvířat během laktace vylučován do mateřského mléka. Fingolimod a jeho metabolity přechází placentární bariéru u březích králíků.

Posouzení rizika pro životní prostředí

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tobolky:
magnesium-stearát
mannitol

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

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/677/001-006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17.03.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

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

• Plán řízení rizik (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku na trh ve členském státě předloží držitel rozhodnutí o registraci edukační materiál ke schválení národním lékovému úřadu.

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

- Souhrn údajů o přípravku
- Lékařský kontrolní seznam před předepsáním přípravku GILENYA
- Informace o Fingolimod Pregnancy outcomes Intensive Monitoring Program a registru těhotných vystavených fingolimodu (Fingolimod Pregnancy Exposure Registry)
- Kartu pro pacienta

Lékařský kontrolní seznam bude obsahovat následující hlavní sdělení:

- Požadavky na monitoring při zahájení léčby
 - Před podáním první dávky
 - Před podáním první dávky přípravku GILENYA proveďte základní EKG vyšetření.
 - Před podáním první dávky přípravku GILENYA změřte krevní tlak.
 - Před zahájením léčby proveďte test jaterních funkcí.
 - U pacientů s diabetes mellitus nebo uveitidou v anamnéze zaříd'te oftalmologické vyšetření.
 - Do 6 hodin od podání první dávky
 - Monitorujte pacienta po dobu 6 hodin s ohledem na subjektivní a objektivní příznaky bradykardie, včetně měření srdeční frekvence a krevního tlaku každou hodinu. Je doporučeno kontinuální monitorování EKG (v reálném čase).
 - Proveďte EKG vyšetření na konci 6hodinového monitoringu.
- Více než 6 až 8 hodin od podání první dávky
- Pokud je po 6 hodinách srdeční frekvence nejnižší od podání první dávky, je nutné monitorování srdeční frekvence prodloužit nejméně o 2 hodiny a do doby dokud se srdeční frekvence opět nezvýší.
- Doporučení pro opakované zahájení léčby přípravkem po přerušení léčby.

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

- je léčba přerušena na 1 den nebo více během prvních 2 týdnů léčby.
 - je léčba přerušena na více než 7 dní během 3. a 4. týdne léčby.
 - je léčba přerušena na více než 2 týdny po jednom měsíci léčby.
- Doporučení pro monitoring přes noc po první dávce (nebo pokud je při opakovaném zahájení léčby nutné monitorování jako po podání první dávky).

Prodlužte monitorování srdeční frekvence na monitorování přes noc ve zdravotnickém zařízení a do úpravy stavu u pacientů vyžadujících farmakologickou intervenci během monitorování po zahájení/opakovaném zahájení léčby. Opakujte monitorování jako po první dávce po podání druhé dávky přípravku GILENYA.

Prodlužte monitorování srdeční frekvence na monitorování přes noc ve zdravotnickém zařízení a do úpravy stavu u pacientů:

- pokud se v kteroukoliv dobu objeví AV blok třetího stupně.
- pokud po 6 hodinách:
 - je srdeční frekvence nižší než 45 tepů za minutu.
 - nastoupí AV blok druhého nebo vyššího stupně.
 - je QTc interval ≥ 500 ms.

- Přípravek GILENYA se nedoporučuje u pacientů s:
 - atrioventrikulárním blokem druhého stupně typu Mobitz II nebo AV blokem vyššího stupně
 - sick-sinus syndromem
 - sino-atriálním srdečním blokem
 - prodloužením QTc intervalu >470 ms (ženy) or >450 ms (muži)
 - ischemickou chorobou srdeční, včetně anginy pectoris
 - cerebrovaskulární chorobou
 - infarktem myokardu v anamnéze
 - městnavým srdečním selháváním
 - srdeční zástavou v anamnéze
 - těžkou spánkovou apnoe
 - symptomatickou bradykardií v anamnéze
 - rekurentní synkopou v anamnéze
 - dekompenzovanou hypertenzí

Pokud se uvažuje o léčbě přípravkem GILENYA, musí u těchto pacientů očekávaný prospěch převážit možná rizika a je nezbytná konzultace s kardiologem kvůli určení vhodného způsobu monitorování, doporučuje se přinejmenším prodloužené monitorování přes noc.
- Přípravek GILENYA se nedoporučuje u pacientů užívajících současně antiarytmika třídy Ia nebo III.
- Přípravek GILENYA se nedoporučuje u pacientů užívajících současně přípravky zpomalující srdeční akci. Pokud se u těchto pacientů uvažuje o léčbě přípravkem GILENYA, musí očekávaný prospěch převážit možná rizika a je nutná konzultace s kardiologem ohledně převedení na přípravky nezpomalující srdeční akci, nebo pokud to není možné, kvůli určení vhodného způsobu monitorování. Doporučuje se přinejmenším prodloužené monitorování přes noc.
- Přípravek GILENYA snižuje množství lymfocytů v periferní krvi. Je nutné zkontrolovat počet periferních lymfocytů v krvi pacienta (CBC) před zahájením léčby a v průběhu léčby přípravkem GILENYA jej sledovat.
- Přípravek GILENYA může zvyšovat riziko infekcí. U pacientů s těžkou aktivní infekcí je nutné se zahájením léčby vyčkat do uzdravení. Během závažných infekcí by mělo být zváženo přerušení léčby. Antineoplastické, imunomodulační nebo imunosupresivní přípravky by neměly být podávány současně vzhledem k riziku aditivních účinků na imunitní systém. Ze stejného důvodu, je nutné důkladně zvážit rozhodnutí o déletrvajících současných léčbách kortikosteroidy.
- Nutnost poučit pacienta, aby neprodleně hlásil známky a příznaky infekcí svému předepisujícímu lékaři během léčby přípravkem GILENYA a až dva měsíce po jejím skončení.
- Specifická doporučení ohledně vakcinace pacientů začínajících s léčbou či během léčby přípravkem GILENYA.
- Nutnost úplného očního vyšetření 3-4 měsíce po zahájení léčby přípravkem GILENYA kvůli včasnému zachycení poškození zraku způsobeného lékem vyvolaným makulárním edémem.
- Nutnost očního vyšetření před zahájením a během léčby přípravkem GILENYA u pacientů s diabetes mellitus nebo s anamnézou uveitidy.
- Teratogenní riziko přípravku GILENYA: důležitost vyhnout se otěhotnění během léčby přípravkem GILENYA a nutnost potvrdit negativní výsledek těhotenského testu před zahájením terapie. To je nutné opakovat ve vhodných intervalech.

- Nutnost upozornit ženy ve fertilním věku na závažné riziko pro plod a nutnost užívání efektivní kontracepce během léčby přípravkem GILENYA a minimálně dva měsíce po jejím ukončení.
- Nutnost kontroly jaterních funkcí v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci léčby přípravkem GILENYA a pravidelně poté.
- Nutnost vybavit pacienta Kartou pro pacienta.

Karta pro pacienta bude obsahovat následující hlavní sdělení:

- že bude provedeno základní EKG vyšetření a měření krevního tlaku před podáním první dávky přípravku GILENYA.
- že bude muset být sledována srdeční frekvence po dobu 6 hodin nebo déle od podání první dávky přípravku GILENYA, včetně měření srdeční frekvence a krevního tlaku každou hodinu. Během prvních 6 hodin může být EKG pacientů monitorováno kontinuálně. Bude nutné provést EKG vyšetření po 6 hodinách a za jistých okolností může sledování vyžadovat pobyt ve zdravotnickém zařízení přes noc.
- že musí informovat lékaře v případě přerušení léčby, protože v závislosti na délce přerušení a době od zahájení léčby přípravkem GILENYA může být nutné opakovat monitorování jako po podání první dávky.
- že musí hlásit neprodleně známky nízké srdeční frekvence (jako jsou závratě, točení hlavy nevolnost nebo bušení srdce) po první dávce přípravku GILENYA.
- že se přípravek GILENYA nedoporučuje u pacientů s chorobami srdce nebo u pacientů ,kteří současně užívají léky snižující srdeční frekvenci a že musí při návštěvě informovat kteréhokoli lékaře, že jsou léčeni přípravkem GILENYA.
- že musí neprodleně hlásit známky a příznaky infekcí svému předepisujícímu lékaři během léčby přípravkem GILENYA a až dva měsíce po jejím skončení.

- že musí neprodleně hlásit známky zhoršení zraku svému předepisujícímu lékaři během léčby přípravkem GILENYA a až dva měsíce po jejím skončení.
 - že je přípravek GILENYA teratogenní, takže ženy ve fertilním věku musí:
 - mít negativní těhotenský test.
 - užívat spolehlivou antikoncepci během léčby přípravkem GILENYA a až dva měsíce po jejím skončení.
 - neprodleně hlásit svému předepisujícímu lékaři těhotenství (chtěné nebo nechtěné) během léčby přípravkem GILENYA a až dva měsíce po jejím skončení.
 - Nutnost provedení testu jaterních funkcí před zahájením léčby přípravkem GILENYA a dále v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci léčby a pravidelně poté.
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

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

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky
Fingolimodum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tvrdých tobolek
98 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/677/005 28 tobolek

EU/1/11/677/006 98 tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

GILENYA 0,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ - KALENDÁŘNÍ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky
Fingolimodum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 tvrdých tobolek
28 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Týden
Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

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

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

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

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

GILENYA 0,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO KALENDÁŘNÍ BALENÍ (S BLUE BOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky
Fingolimodum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

GILENYA 0,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PROSTŘEDNÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO KALENDÁŘNÍ BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky
Fingolimodum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Týden
Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

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

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

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/677/004

84 tobolek (3 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

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

GILENYA 0,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky
Fingolimodum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 tvrdých tobolek (v jednodávkových blistrech)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/677/001

7 tobolek (v jednodávkových blistrech)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

GILENYA 0,5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky
Fingolimodum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pondělí
Úterý
Středa
Čtvrtek
Pátek
Sobota
Neděle

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
BLISTRY PRO KALENDÁŘNÍ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GILENYA 0,5 mg

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

3. POUŽITELNOST

4. ČÍSLO ŠARŽE

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky
Fingolimodum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

GILENYA 0,5 mg tvrdé tobolky

Fingolimodum

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

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci:

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

1. Co je přípravek Gilenya a k čemu se používá

Co je přípravek Gilenya

Léčivou látkou přípravku Gilenya je fingolimod.

K čemu se přípravek Gilenya používá

Přípravek Gilenya se používá k léčbě relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy (RS) u dospělých pacientů, přesněji:

U pacientů, kteří neodpovídají na jinou léčbu RS.

nebo

U pacientů, u kterých se rychle rozvine těžká forma RS.

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

Co je roztroušená skleróza

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

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

Jak přípravek Gilenya účinkuje

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

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

Neužívejte přípravek Gilenya

- jestliže máte **sníženou imunitní odpověď** (v důsledku syndromu imunodeficiency, onemocnění nebo užívání léků, které tlumí imunitní systém).
- jestliže máte **těžkou aktivní infekci nebo aktivní chronickou infekci** jako je například hepatitida nebo tuberkulóza.
- jestliže máte **aktivní nádorové onemocnění** (pokud se nejedná o konkrétní typ kožního nádoru zvaného bazocelulární karcinom - bazaliom).
- jestliže máte **závažné jaterní problémy**.
- **jestliže jste alergický/á** na fingolimod nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

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

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Gilenya se poradte se svým lékařem.

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

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

Pomalá srdeční činnost (bradykardie) a nepravidelná srdeční činnost: Při zahájení léčby způsobuje přípravek Gilenya zpomalení srdeční činnosti. V důsledku toho můžete cítit závratě nebo se cítit unavený(á), můžete vnímat svou srdeční činnost nebo u Vás může dojít k poklesu krevního tlaku. **Pokud jsou tyto účinky výrazné, informujte svého lékaře, protože může být nutná okamžitá léčba.**

Přípravek Gilenya může také způsobit nepravidelnou srdeční činnost, především po první dávce. Nepravidelná srdeční činnost se většinou vrací k normálu do jednoho dne. Pomalá srdeční frekvence se vrací k normálním hodnotám do jednoho měsíce.

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

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

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

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

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

Infekce: Přípravek Gilenya snižuje počet bílých krvinek (především počet lymfocytů). Bílé krvinky bojují s infekcí. Během léčby přípravkem Gilenya (a až dva měsíce poté, co jej přestanete užívat) můžete být náchylnější k infekcím. Případná infekce, kterou již máte, se může zhoršit. Infekce mohou být závažné a život ohrožující. Pokud se domníváte, že máte infekci, máte horečku, cítíte se, jako když máte chřipku, nebo máte bolesti hlavy doprovázené ztuhlou šíjí, citlivostí na světlo, nevolností a/nebo zmateností (může jít o příznaky meningitidy), kontaktujte ihned svého lékaře.

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

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

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

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

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

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

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

Jaterní testy: Pokud máte závažné jaterní problémy, neměl(a) byste přípravek Gilenya užívat. Přípravek Gilenya může ovlivnit funkci jater. Pravděpodobně nezpůsobíte žádné příznaky, ale pokud si všimnete zežloutnutí kůže nebo bělma očí, abnormálně tmavé moči nebo nevysvětlené nevolnosti a zvracení, **okamžitě informujte svého lékaře.**

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

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

Vysoký krevní tlak

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

Plicní problémy

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

Krevní obraz

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

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

Posteriošní reverzibilní encefalopatický syndrom

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

Karcinom bazálních buněk, bazaliom (BCC)

U pacientů s roztroušenou sklerózou léčených přípravkem Gilenya byl hlášen typ kožního nádoru nazývaný karcinom bazálních buněk, bazaliom (BCC). Poradte se s lékařem, pokud objevíte na pokožce jakékoli uzlíky (např. uzlíky s perleťově lesklým povrchem), skvrny nebo týdny se nehojící rány (mohou být příznakem BCC). Předtím, než začnete užívat přípravek Gilenya, je nutné vyšetření pokožky, zda nejsou přítomny kožní uzlíky. Během léčby přípravkem Gilenya bude Váš lékař pokožku pravidelně vyšetřovat. Pokud se objeví jakýkoli kožní problém, může Vás lékař odeslat k dermatologovi, který po konzultaci může rozhodnout, že je pro Vás důležité podrobit se kontrole pravidelně.

Starší pacienti

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Gilenya

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

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

Těhotenství a kojení

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

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

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

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

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

3. Jak se přípravek Gilenya užívá

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

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

Dávka je jedna tobolka denně. Užívejte přípravek Gilenya jednou denně a zapijte ho sklenicí vody. Přípravek Gilenya může být užíván s jídlem nebo nalačno.

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

Nepřekračujte doporučenou dávku.

Váš lékař může rozhodnout o přímé změně z terapie interferonem beta, glatiramer acetátem nebo dimetylfumarátem na přípravek Gilenya, pokud nebyly během předchozí léčby zjištěny žádné abnormality. Váš lékař může chtít udělat krevní test, aby tyto abnormality vyloučil. Po skončení užívání natalizumabu je doporučeno vyčkat 2-3 měsíce před zahájením užívání přípravku Gilenya. Kvůli změně z terapie teriflunomidem Vám může lékař doporučit určitou dobu vyčkat nebo se podrobit zrychlené eliminační proceduře. Pokud jste byl(a) léčen(a) alemtuzumabem, je před rozhodnutím, zda je pro Vás léčba přípravkem Gilenya vhodná, nutné důkladné vyhodnocení a pohovor s lékařem.

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

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

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Gilenya

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

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

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

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Gilenya

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

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

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné nebo se mohou závažnými stát

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- Vlhký kašel, nepříjemné pocity na hrudi, horečka (příznaky onemocnění plic)
- Infekce herpetickým virem (pásový opar neboli herpes zoster) s příznaky, jako jsou puchýře, pálení, svědění či bolest kolem úst nebo genitálu. Jiné příznaky mohou být horečka a slabost v časných fázích infekce, následované necitlivostí, svěděním nebo silně bolestivými zarudlými skvrnami
- Pomalá srdeční činnost (bradykardie), nepravidelný srdeční rytmus
- Typ kožního nádoru nazývaný karcinom bazálních buněk, bazaliom (BCC), který se často projevuje jako perleťové uzlíky, ačkoliv může mít i jinou formu.

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

- Zápal plic s příznaky, jako je horečka, kašel, potíže s dechem
- Makulární otok (otok žluté skvrny ve střední části sítnice vzadu v oku) s příznaky, jako jsou stíny nebo slepá skvrna v centru zrakového pole, rozmazané vidění, problémy s viděním barev nebo detailů

Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1000):

- Stav nazývaný syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES). Příznaky mohou zahrnovat náhlý nástup silných bolestí hlavy, zmatenost, křeče a/nebo poruchy vidění.
- Lymfom (typ nádoru postihujícího lymfatický systém).

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

- Anomálie na elektrokardiogramu (inverze T vlny).

Izolované případy:

- Kryptokokové infekce (druh houbových infekcí), včetně kryptokokové meningitidy s příznaky jako bolest hlavy doprovázená ztuhlou šíjí, citlivostí na světlo, nevolností a/nebo zmateností.

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- Alergické reakce, včetně příznaků vyrážky nebo svědivé vyrážky, otok rtů, jazyka nebo tváře, které jsou pravděpodobnější v den zahájení léčby přípravkem Gilenya.

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

Další nežádoucí účinky

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

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

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

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

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

- Nízká hladina určitých bílých krevních buněk (neutrofilů)
- Depresivní nálada
- Nausea

Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1000):

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

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- Alergická reakce a vyrážka
- Periferní otok

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Gilenya uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“.
Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

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

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

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Gilenya obsahuje

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

Jak přípravek Gilenya vypadá a co obsahuje toto balení

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

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

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A DŮVODY DOPORUČUJÍCÍ ZMĚNU PODMÍNEK
ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se PSUR fingolimodu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Během hodnocení PSUR (EU PSUR 7) diskutoval MAH rizika přípravku Gilenya, a prezentoval údaje ze spontánních hlášení, týkající se zejména nádorů kůže, rizika infekcí včetně oportunních infekcí, a hypersenzitivity. Zejména vigilance týkající se kožních lézí je namístě a v případě detekce podezřelých lézí je nutné dermatologické vyšetření. Navíc byly hlášeny případy infekcí oportunními patogeny, virovými nebo bakteriálními a tato informace musí být dostupná pro zdravotnické pracovníky. Po zahájení léčby byly hlášeny reakce z přecitlivělosti včetně vyrážky, kopřivky a angioedému. MAH v souvislosti s výše uvedenými případy navrhl doplnění produktových informací.

Navíc MAH předložil údaje ze spontánních hlášení nežádoucích účinků zahrnující případy lymfomu, inverze T vlny, periferní edém a nauzeu. Po vyhodnocení těchto údajů výbor PRAC dospěl k závěru, že tyto informace musí být uvedeny v seznamu nežádoucích příhod v souhrnu údajů o přípravku kvůli zvýšení vigilance zdravotnických pracovníků. Zejména stanovisko ohledně lymfomu je již uvedeno v bodě 4.8 Souhrnu údajů o přípravku; tento doporučený termín musí být též uveden v tabulce nežádoucích účinků v témže bodě a v odpovídajícím oddíle příbalové informace.

Závěrem a s ohledem na dostupné údaje, výbor PRAC považuje změny produktové informace za odpodstatněné.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se fingolimodu zastává výbor CHMP stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího fingolimod je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navržené změny.

Výbor CHMP doporučuje změnit podmínky rozhodnutí o registraci.