

GILENYA® (fingolimod)

Průvodce pro předepisující lékaře a souhrn doporučení

Použití přípravku GILENYA® u pacientů
s vysoce aktivní relabující-remitentní RS



GILENYA® (fingolimod): Úvod

Přípravek GILENYA® je modulatorem receptoru sfingosin 1-fosfátu (S1P) indikovaný v léčbě vysoce aktivní relabující-remitentní roztroušené sklerózy (RS). Přípravek GILENYA® má dobře popsany profil účinnosti a bezpečnosti vycházející z programu klinického hodnocení zahrnujícího 1703 pacientů s RS, léčených fingolimodem po dobu 1 a 2 let, včetně 140 pacientů sledovaných více jak 5 let.

Novartis® se zavazuje dbát na bezpečnost pacientů

Tento průvodce pro předepisující lékaře poskytuje přehled důležitých informací o přípravku GILENYA®, včetně informací o zvládnutí možných rizik spojených s touto léčbou. Je součástí závazku ze strany společnosti Novartis® pomoci zajistit bezpečné a správné používání přípravku GILENYA® pomocí:

- Usnadnění informované diskuse o přínosech a rizicích léčby RS mezi lékaři a pacienty.
- Informování předepisujících lékařů o dalších screeningových a/nebo monitorovacích postupech u pacientů s některými dalšími přidruženými onemocněními.
- Poskytnutí kontrolního seznamu k zajištění toho, že odpovídající kroky z tohoto průvodce budou provedeny před a po podání první dávky a při následném sledování ve všech fázích léčby.
- Informování předepisujících lékařů o registru těhotných léčených přípravkem GILENYA®.
- Informování předepisujících lékařů o nutnosti poskytnout pacientům patientské karty.

INDIKACE

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

- U pacientů, kteří mají vysoce aktivní formu onemocnění i přes terapii interferonem beta. Za tyto pacienty mohou být považováni ti, kteří nedostatečně reagovali na plnou a adekvátní léčbu (běžně nejméně jeden rok léčby) interferonem beta. Pacienti by měli mít během léčby nejméně jeden relaps v předchozím roce a minimálně 9 T2-hyperintenzních lézí v kraniálním skenu NMR nebo minimálně jednu gadolinium enhancující lézi. Jako „non-respondér“ může být též označen pacient s nezměněným nebo zvýšeným počtem relapsů nebo s probíhajícími závažnými relapsy ve srovnání s předchozím rokem.
- Pacienti s rychle progredující závažnou relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy definovanou 2 nebo více těžkými relapsy během jednoho roku a s 1 nebo více gadolinium enhancující lézí na NMR mozku nebo s významně zvýšeným výskytem T2 lézí ve srovnání s předchozím vyšetřením NMR.

Pro více informací o přípravku GILENYA® nebo o tomto průvodci můžete kontaktovat místní zastoupení společnosti Novartis na adrese: Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724 /129, 140 00 Praha 4, tel.: 225 775 111; fax: 225 775 222, www.novartis.com.

Obsah

GILENYA® přehled	4
Důležité informace o bezpečnosti	6
Shrnutí doporučených vyšetření	8
Karta pacienta.....	9
Souhrn doporučení pro lékaře	Zadní kapsa

Nový přístup k léčbě RS

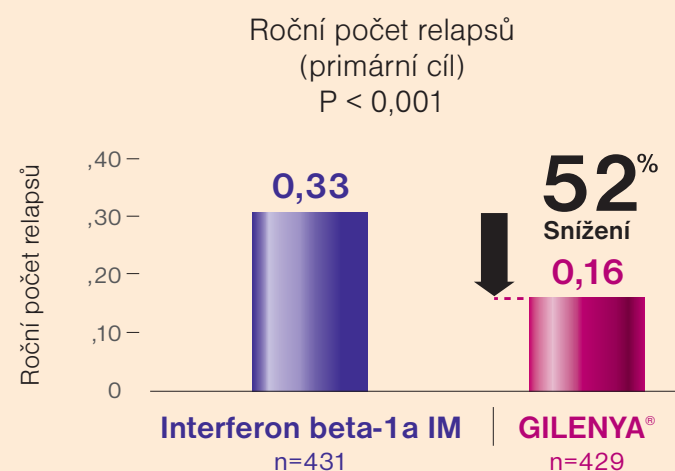
Nový mechanismus působení, který reverzibilně váže lymfocyty v lymfatických uzlinách

- Přípravek GILENYA® (fingolimod) vstupuje do lymfoidní tkáně, kde se váže na S1P receptory (typ 1) na lymfocytech a způsobuje jejich downregulaci.
- Snížení počtu a odpovědi S1P receptorů snižuje počet lymfocytů v periferní krvi reverzibilní retencí lymfocytů v lymfatických uzlinách.
- Počet lymfocytů se vrací do normálního rozmezí během 1 až 2 měsíců po ukončení léčby.

Přípravek GILENYA® významně snižuje počet relapsů

V roční aktivně kontrolované studii pacientů s RR-RS

TRANSFORMS*



RR-RS = relabující remitentní RS

- Přípravek GILENYA® 0,5 mg významně snížil roční počet relapsů o 52 % ve srovnání s interferonem beta-1a i.m. (0,16 vs. 0,33, $P < 0,001$).
- Ve dvouleté studii FREEDOMS† přípravek GILENYA® 0,5 mg významně snížil roční počet relapsů o 54 % ve srovnání s placebem (0,18 vs. 0,40, $P < 0,001$).

Přípravek GILENYA® významně snížil riziko EDSS-potvrzené progresse disability po dva roky.

- Ve dvouleté studii FREEDOMS přípravek GILENYA® 0,5 mg vedl k 30 % až 37 % snížení rizika EDSS-potvrzené progresse disability oproti placebu (při 3 a 6 měsíčním potvrzení změn v EDSS skóre [$P = 0,02$ a $P = 0,01$]).¹

Přípravek GILENYA® významně snížil míru atrofie mozku v prospektivních studiích

- V jednoleté studii TRANSFORMS přípravek GILENYA® 0,5 mg významně omezil atrofii mozku u pacientů s RR-RS o 40 % oproti interferonu beta-1a i.m. měřeno změnou průměrného objemu mozku za 1 rok ve srovnání s výchozí hodnotou (-0,3 % vs. -0,5 %, $P < 0,001$).
- Ve dvouleté studii FREEDOMS přípravek GILENYA® 0,5 mg významně omezil atrofii mozku u pacientů s RR-RS 38 % oproti placebu měřeno změnou průměrného objemu mozku za 2 roky ve srovnání s výchozí hodnotou (-0,8 % vs. -1,3 %, $P < 0,001$).

Významně více pacientů bylo bez Gd enhancujících T1 lézí

- V jednoleté studii TRANSFORMS bylo významně více pacientů léčených přípravkem GILENYA® 0,5 mg bez Gd enhancujících T1 lézí po 1 roce ve srovnání s pacienty užívajícími interferon beta-1a i.m. (90 % vs. 81 %, $P < 0,001$).²
- Ve dvouleté studii FREEDOMS bylo významně více pacientů léčených přípravkem GILENYA® 0,5 mg bez Gd enhancujících T1 lézí po 2 letech ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (90 % vs. 65 %, $P < 0,001$).¹

Přípravek GILENYA® významně snížil aktivitu choroby měřenou pomocí T2 lézí

- V jednoleté studii TRANSFORMS přípravek GILENYA® 0,5 mg snižoval aktivitu choroby měřenou průměrným počtem nových a nově zvětšených T2 lézí ve srovnání s interferonem beta-1a i.m. (1,7 vs. 2,6, $P < 0,01$).
- Ve dvouleté studii FREEDOMS přípravek GILENYA® 0,5 mg snižoval aktivitu choroby měřenou průměrným počtem nových a nově zvětšených T2 lézí ve srovnání s placebem (2,5 vs. 9,8, $P = 0,001$).

EDSS=Expanded Disability Status Scale.

* TRANSFORMS: Roční randomizovaná dvojité slepé maskovaná aktivně kontrolovaná studie 1 280 pacientů s RR-RS. Pacienti byli léčeni buď denní dávkou přípravku GILENYA®, nebo interferonem beta-1a i.m. v dávce 30 µg týdně.

† FREEDOMS: Dvouletá randomizovaná dvojité slepá placebem kontrolovaná studie 1 272 pacientů s RR-RS. Pacienti byli léčeni buď denní dávkou přípravku GILENYA®, nebo jim bylo podáváno placebo.

Důležité informace o bezpečnosti

Schválené SPC přípravku GILENYA® (fingolimod) doporučuje klinická vyšetření uvedená v této kapitole. Zatímco řada z těchto vyšetření jsou pravděpodobně součástí Vaší rutinní klinické praxe, některé mohou vyžadovat speciální pozornost.

Bradyarytmie při zahájení léčby

Zahájení léčby přípravkem GILENYA® vede k přechodnému snížení srdeční frekvence a může být spojeno se zpomalením atrioventrikulárního (AV) vedení. Pokud je léčba přerušena na více jak 2 týdny, mohou se tyto účinky znovu objevit při příštím zahájení léčby přípravkem GILENYA® a je potřeba dodržovat stejná opatření jako při zahájení léčby. K minimalizaci rizika bradyarytmie se doporučuje:

- Konzultace kardiologa je doporučena před zahájením léčby u pacientů s AV blokem druhého nebo vyššího stupně, sick sinus syndromem, ischemickou chorobou srdeční, městnavým srdečním selháním nebo významným kardiovaskulárním onemocněním.
- Všechny pacienty sledujte alespoň 6 hodin po zahájení léčby pro známky a příznaky bradykardie. Pokud se příznaky bradykardie po podání dávky vyskytnou, měla by být zahájena odpovídající klinická léčba a sledování by mělo pokračovat do odeznění příznaků.
- Zachovávejte opatrnost u pacientů léčených betablokatory nebo jinými látkami, které mohou snižovat srdeční frekvenci, protože existuje riziko aditivního účinku.
- Vyhněte se současnému podávání s antiarytmiky třídy Ia (např. chinidin, prokainamid, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol).

Infekce

Přípravek GILENYA® snižuje počet lymfocytů v periferní krvi na 20 % až 30 % výchozích hodnot a může tak zvyšovat riziko infekcí. K minimalizaci rizika infekcí se doporučuje:

- Odložte zahájení léčby přípravkem GILENYA® u pacientů se závažnou aktivní infekcí až do jejího odeznění.
- Před zahájením léčby zkontrolujte hladiny protilátek proti viru varicella zoster (VZV) u pacientů bez anamnézy planých neštovic nebo předchozí vakcinace proti VZV. Pokud jsou negativní, zvažte vakcinaci a odložte léčbu o měsíc, aby se vyvinul plný účinek vakcinace.
- Krátce před zahájením léčby zkontrolujte krevní obraz s diferenciálním rozpočtem a pravidelně jej kontrolujte i poté. Potvrzený absolutní počet lymfocytů $<0,2 \times 10^9/l$ by měl vést k okamžitému přerušení léčby až do upravení hladin, jak bylo prováděno v klinických studiích.
- Poučte pacienty, aby během léčby přípravkem GILENYA® a až 2 měsíce po jejím skončení hlásili příznaky infekce. V indikovaných případech by měla být zahájena neodkladná léčba.
- Zvažte přerušení léčby přípravkem GILENYA® během závažných infekcí.
- Vyhněte se současnému podávání antineoplastických, imunosupresivních a imunomodulačních léků vzhledem k riziku aditivních účinků na imunitní systém.

Během léčby přípravkem GILENYA® a až 2 měsíce po ní mohou být vakcíny méně účinné. Použití živých oslabených vakcín může nést riziko infekce a je tedy doporučeno se mu vyhnout.

Těhotenství

Přípravek GILENYA® může poškodit plod. K minimalizaci rizika u žen schopných otěhotnět se doporučuje:

- Před zahájením léčby vyloučit těhotenství.
- Poučit pacientky o nutnosti účinné antikoncepce během léčby přípravkem GILENYA® a po dobu 2 měsíců po jejím ukončení. Pokud žena otěhotní během léčby přípravkem GILENYA®, doporučuje se léčbu přerušit.
- Poučit pacientky o nutnosti hlásit ošetřujícímu lékaři těhotenství (záměrné i náhodné) během léčby přípravkem GILENYA® a ještě 2 měsíce po jejím ukončení.

V případě těhotenství u pacientky užívající fingolimod a potřeby konzultace s odborníkem v teratologii můžete kontaktovat Teratologickou informační službu (CZTIS) při 3. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. E-mail: cztis@lf3.cuni.cz.

Makulární edém

Makulární edém se vyskytl u 0,4 % pacientů léčených přípravkem GILENYA® v klinických studiích, především v prvních 3 až 4 měsících léčby. Pacienti s anamnézou uveitidy nebo diabetu mellitu mají vyšší riziko. K minimalizaci rizika lékem navozeného makulárního edému se doporučuje:

- Provést před léčbou a během ní oftalmologické vyšetření u pacientů s anamnézou uveitidy nebo diabetu mellitu.
- Provést u všech pacientů po 3 až 4 měsících léčby úplné oftalmologické vyšetření k časně detekci poškození zraku způsobeného lékem navozeným makulárním edémem.
- Poučit pacienty, aby během léčby hlásili jakékoliv poruchy zraku. U těchto pacientů je doporučeno vyšetření očního pozadí, včetně makuly.
- Přerušete léčbu, pokud je makulární edém potvrzen.

Zvýšení hladin jaterních transamináz

Během léčby se může objevit zvýšení hladin jaterních transamináz. Pacienti s již předem přítomným onemocněním jater mohou mít zvýšené riziko rozvoje elevace jaterních testů. Doporučuje se sledovat jaterní enzymy následovně:

- Krátce před zahájením léčby přípravkem GILENYA® stanovit hladiny transamináz a bilirubinu.
- Zkontrolovat jaterní transaminázy za 1, 3 a 6 měsíců a poté pravidelně nebo při jakýchkoliv příznacích nebo známkách jaterní dysfunkce.
- Sledovat častěji, pokud jaterní transaminázy vzrostou nad 5násobek horního limitu normy (ULN) a přerušit léčbu, pokud jaterní transaminázy zůstanou nad touto hladinou.

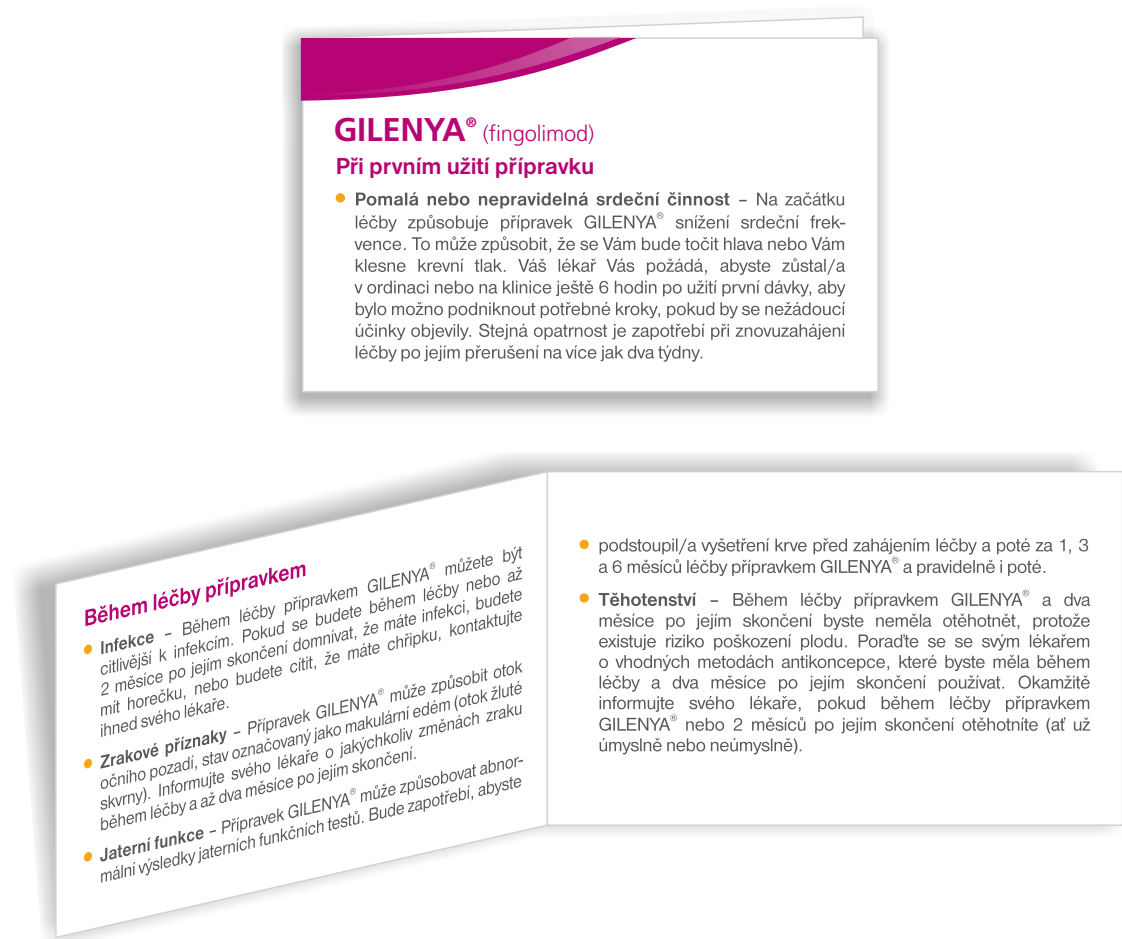
Shrnutí doporučených vyšetření

	Před léčbou	První dávka	Další sledování
Rutinní péče	Všichni pacienti - KO + dif/transaminázy/ bilirubin Ženy schopné otěhotnět - Vyloučit těhotenství a poučit o účinné antikoncepci* Bez anamnézy planých neštovic nebo VZV vakcinace - Zkontrolovat stav VZV protilátek a zvážit vakcinaci (Strany 6,7)		Všichni pacienti - Pravidelně kontrolovat KO+dif - Zkontrolovat jaterní enzymy v 1, 3 a 6 měsících a dále pravidelně - Poučit pacienty, aby hlásili příznaky infekce* - Poučit pacienty, aby okamžitě hlásili poruchy zraku - Pacienti, kteří oznámí poruchu zraku - Vyšetřit oční pozadí a makulu (Strany 6,7)
Další péče během léčby přípravkem GILENYA®	Pacienti s anamnézou diabetu nebo uveitis Provést oční vyšetření (Strany 7)	Všichni pacienti 6hodinové sledování (Strany 6)	Všichni pacienti - Úplné oční vyšetření za 3 až 4 měsíce Pacienti s anamnézou diabetu nebo uveitis - Pravidelná oční vyšetření (Strany 7)

* Pokračovat během léčby a 2 měsíce po jejím ukončení

Karta pacienta

Karty pacienta jsou součástí Vašeho balíčku pro předepisujícího lékaře a každý pacient, kterému předepíšete přípravek GILENYA®, by měl jednu dostat. Prosíme projděte s každým ze svých pacientů kartu, abyste se přesvědčil/a, že rozumí bezpečnostním vyšetřením, která budou prováděna před léčbou přípravkem GILENYA®, během ní a po ní. Vyzvěte je, aby si kartu uložili doma na viditelném místě a aby ji ukázali také každému lékaři, který je bude ošetřovat.



Literatura 1. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362:387-401. **2.** Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362:402-415.





Souhrn doporučení pro předepisující lékaře:

Před zahájením léčby

- Vyšetřete KO+diferenciální rozpočet, transaminázy a bilirubin
- Potvrďte negativní těhotenský test
- Poučte pacientky schopné otěhotnět o nutnosti účinné antikoncepce
- Odložte zahájení léčby u pacientů se závažnou aktivní infekcí až do jejího odeznění
- Před zahájením léčby zkontrolujte hladiny protilátek proti viru varicella zoster (VZV) v anamnézy planých neštovic nebo předchozí vakcinace. Pokud je pozitivní, odložte zahájení léčby o měsíc.
- Proveďte oftalmologické vyšetření u pacientů s anamnézou onemocnění očí
- Konzultace kardiologa se doporučuje u pacientů s anamnézou srdečních onemocnění a syndromem QT intervalu

Zkrácená informace GILENYA® 0,5 mg tvrdé tobolky

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,5 mg fingolimodum (ve formě hydrochloridu). **Indikace:** Přípravek Gilenya je indikován v monoterapii jako léčba modifikující průběh onemocnění (DMT, disease modifying therapy) u vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy u následujících skupin dospělých pacientů: u pacientů, kteří mají vysoce aktivní formu onemocnění i přes terapii interferonem beta nebo u pacientů s rychle progresující závažnou relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy definovanou 2 nebo více těžkými relapsy během jednoho roku a s 1 nebo více gadolinium enhancující lézí na NMR mozku nebo s výrazně zvýšeným výskytem T2 lézí ve srovnání s předchozím vyšetřením NMR. *Další informace viz úplná informace o přípravku.* **Dávkování:** Doporučená dávka je jedna 0,5 mg tobolka podávaná perorálně jednou denně. Přípravek Gilenya může být užíván s jídlem nebo nalačno. *Další informace viz úplná informace o přípravku.* **Kontraindikace:** Známý syndrom imunodeficiency. Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, včetně pacientů se sníženou imunitou (včetně těch, kteří jsou v současné době na imunosupresivní léčbě nebo pacientů s imunitou oslabenou předchozími terapiemi). Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce (hepatitida, tuberkulóza). Známé aktivní maligní onemocnění, s výjimkou pacientů s kožním bazocelulárním karcinomem. Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C). Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění/varování:** Zahájení léčby vede k přechodnému poklesu srdeční frekvence a může být také spojeno se zpomalením atrioventrikulárního převodu. Všichni pacienti by proto měli být monitorováni s ohledem na subjektivní a objektivní příznaky bradykardie po dobu 6 hodin. Před zahájením léčby u pacientů s anamnézou významného kardiovaskulárního onemocnění (jako je AV blokáda druhého nebo vyššího stupně, sick-sinus syndrom, ischemická choroba srdeční, městnavé srdeční selhání) se doporučuje konzultace kardiologa. Pokud je léčba přerušena na více jak 2 týdny, účinky na srdeční frekvenci a atrioventrikulární vedení se mohou znovu objevit při znovuzahájení léčby a měla by platit stejná opatření jako při zahájení léčby. 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. Před zahájením léčby by měl být k dispozici současný kompletní krevní obraz (provedený v průběhu posledních 6 měsíců). Během léčby a v případě známek infekce je doporučeno pravidelně kontrolovat krevní obraz. Je-li absolutní počet lymfocytů $<0,2 \times 10^9/l$, je třeba léčbu až do zotavení přerušit, protože v klinických studiích byla léčba fingolimodem u pacientů s absolutním počtem lymfocytů $<0,2 \times 10^9/l$ přerušena. Zahájení léčby u pacientů se závažnou aktivní infekcí je třeba odložit až do jejího vyřešení. Pacienti bez anamnézy planých neštovic a bez vakcinace proti viru varicella zoster (VZV) by měli být vyšetřeni před zahájením terapie na přítomnost protilátek proti VZV. U pacientů bez protilátek proti VZV je třeba před zahájením léčby zvážit vakcinaci. Léčba by měla být odložena o 1 měsíc, aby se mohl vyvinout plný účinek vakcinace. Makulární edém se zrakovými příznaky nebo bez nich byl hlášen u 0,4 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg, objevoval se především v prvních 3 - 4 měsících léčby. 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. Během klinických studií se vyskytlo zvýšení hodnot jaterních transamináz na 3násobek horní hranice normálu (ULN) nebo vyšší u 8 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg ve srovnání s 2 % pacientů užívajících placebo. Zvýšení na 5násobek ULN se objevila u 2 % pacientů léčených fingolimodem a 1 % pacientů užívajících placebo. V klinických studiích bylo podávání fingolimodu ukončeno, pokud zvýšení přesáhlo 5násobek ULN. Recidiva zvýšení jaterních transamináz se objevila u některých pacientů po opětovném nasazení léku, což podporuje souvislost s fingolimodem. Většina zvýšení se vyskytla během 3 - 4 měsíců. Hladiny sérových transamináz se vrátily k normálu přibližně během 2 měsíců po přerušení léčby fingolimodem. Před zahájením léčby 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. a 6. měsíci terapie a pravidelně poté. 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. Pokud přechází pacienti z léčby interferonem nebo glatiramer acetátem na přípravek Gilenya, washout perioda není nutná, vezmeme-li v úvahu, že jakékoli účinky těchto léků (tj. cytopenie) na imunitu byly vyřešeny. Kvůli dlouhému poločasu natalizumabu by mohlo dojít až 2 - 3 měsíce následně po přerušení léčby natalizumabem k současně expozici, a tím současným účinkům na imunitu, pokud by léčba přípravkem Gilenya byla zahájena okamžitě. Proto je zapotřebí opatrnosti při převedení pacientů z natalizumabu na přípravek Gilenya. Při převádění z jiných imunosupresivních terapií musí být při zahájení léčby přípravkem Gilenya zvážena doba trvání a mechanismus působení těchto látek, aby se zabránilo aditivním supresivním účinkům na imunitu. Pokud je rozhodnuto ukončit léčbu, je nutno dodržet 6-týdenní interval bez terapie, aby, podle poločasu fingolimodu, mohlo dojít k jeho vyloučení z oběhu. Počet lymfocytů se postupně vrací k normálu během 1 - 2 měsíců od vysazení terapie. 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. *Další informace viz úplná informace o přípravku.* **Interakce:** Antineoplastická, imunosupresivní nebo imunomodulační léčba by neměla být současně s přípravkem Gilenya podávána vzhledem k riziku aditivních účinků na imunitní systém. Opatrnost je nutná i v případě, že pacient přechází z dlouhodobě působící léčby s účinky na imunitní systém, jako je například natalizumab nebo mitoxantron. 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. Měla by být zvážena potenciální rizika a přínosy zahájení léčby fingolimodem u pacientů, kteří jsou již léčeni látkami snižujícími srdeční frekvenci. Je třeba dbát opatrnosti u látek, které mohou inhibovat CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, některé makrolidy jako například klarithromycin nebo telithromycin). *Další informace viz úplná informace o přípravku.* **Těhotenství a kojení:** Během léčby by pacientka neměla otěhotnět a doporučuje se aktivní antikoncepce. Pokud žena otěhotní v průběhu užívání přípravku Gilenya, doporučuje se léčbu přerušit. S ohledem na možnost závažných nežádoucích účinků na fingolimod u kojenců dětí by neměly ženy léčené přípravkem Gilenya kojit. *Další informace viz úplná informace o přípravku.* **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce virem chřipky, bolest hlavy, kašel, průjem, bolest zad, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT). Časté: infekce herpetickým virem, bronchitida, sinusitida, gastroenteritida, tinea, lymfopenie, leukopenie, deprese, závrať, parestezie, migréna, rozmazané vidění, bolest oka, bradykardie, atrioventrikulární blokáda, hypertenze, dušnost, ekzém, alopecie, svědění, astenie, zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy (GGT), zvýšení jaterních enzymů, abnormální jaterní testy, zvýšení triglyceridů v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Neuchovávat při teplotě nad 30 °C. Uchovávat v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistery v balení obsahujícím 7 nebo 28 tvrdých tobolek nebo vícenásobná balení obsahující 84 (3 balení po 28) tvrdých tobolek. PVC/PVDC/Al perforované jednodávkové blistery v balení obsahujícím 7×1 tvrdou tobolku. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/11/677/001-005. **Datum registrace:** 17. 03. 2011. **Datum poslední revize textu SPC:** 04/2011. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Horsham, RH12 5AB, Velká Británie. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění nebyla dosud stanovena.*

Karta - přední strana

Souhrn doporučení pro předepisující lékaře:

Před zahájením léčby
○ Vyšetřete KO+diferenciální rozpočet, transaminázy a bilirubin. ○ Potvrďte negativní těhotenský test. ○ Poučte pacientky schopné otěhotnět o nutnosti účinné antikoncepce. ○ Odložte zahájení léčby u pacientů se závažnou aktivní infekcí až do jejího odeznění. ○ Před zahájením léčby zkontrolujte hladiny protilátek proti viru varicella zoster (VZV) u pacientů bez anamnézy planých neštovic nebo předchozí vakcinace. Pokud jsou negativní, zvažte vakcinaci a odložte léčbu o měsíc. ○ Proveďte oftalmologické vyšetření u pacientů s anamnézou uveitidy nebo diabetu mellitu. ○ Konzultace kardiologa se doporučuje u pacientů s AV blokem druhého nebo vyššího stupně, sick sinus syndromem, ischemickou chorobou srdeční, městnavým srdečním selháním nebo významným kardiovaskulárním onemocněním. ○ Vyhněte se současnému podávání s antiarytmiky třídy Ia (např. chinidin, prokainamid, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol). ○ Vyhněte se současnému podávání antineoplastických, imunosupresivních a imunomodulačních léků vzhledem k riziku aditivních účinků na imunitní systém.
Zahájení léčby
○ Všechny pacienty sledujte po dobu alespoň 6 hodin pro známky a příznaky bradykardie. ● Zachovávejte opatrnost u pacientů léčených betablokátory nebo jinými látkami, které mohou snižovat srdeční frekvenci, protože existuje riziko aditivního účinku.
Během léčby
○ Poučte pacienty, aby hlásili jakékoliv poruchy zraku. ● Vyšetřete oční pozadí včetně makuly a přerušte léčbu, pokud se potvrdí makulární edém. ○ Proveďte úplné oftalmologické vyšetření za 3 až 4 měsíce po zahájení léčby. ○ Provádějte pravidelná oftalmologická vyšetření u pacientů s anamnézou uveitidy nebo diabetu mellitu. ○ Poučte pacienty, aby hlásili příznaky infekce. ● V případě indikace by měla být zahájena neodkladná antimikrobiální léčba. ● Během závažných infekcí přerušte léčbu. ○ Pravidelně kontrolujte KO+dif a přerušte léčbu, pokud se potvrdí počet lymfocytů $<0,2 \times 10^9/l$. ○ Zkontrolujte jaterní transaminázy za 1, 3 a 6 měsíců a poté pravidelně nebo při jakýchkoliv příznacích nebo známkách jaterní dysfunkce. ● Sledujte hladiny častěji, pokud jaterní transaminázy vzrostou nad 5násobek horního limitu normy (ULN) a přerušte léčbu, pokud jaterní transaminázy zůstanou nad touto hladinou, až do jejich úpravy. ○ Přerušte léčbu, pokud pacientka otěhotní.
Během léčby
○ Pokud je léčba přerušena na více než 2 týdny, pacienti by měli být po jejím znovuzahájení 6 hodin sledováni. ○ Poučte pacienty, aby až 2 měsíce po vysazení léčby hlásili příznaky infekce. ○ Poučte pacientky, že po dobu 2 měsíců po vysazení léčby je zapotřebí účinná antikoncepce.

* Pozorně sledujte pacienty během zahájení léčby kvůli riziku závažných poruch rytmu.

Karta - Zadní strana

Zkrácená informace GILENYA® 0,5 mg tvrdé tobolky

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,5 mg fingolimodum (ve formě hydrochloridu). **Indikace:** Přípravek Gilenya je indikován v monoterapii jako léčba modifikující průběh onemocnění (DMT, disease modifying therapy) u vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy u následujících skupin dospělých pacientů: u pacientů, kteří mají vysoce aktivní formu onemocnění i přes terapii interferonem beta nebo u pacientů s rychle progredující závažnou relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy definovanou 2 nebo více těžkými relapsy během jednoho roku a s 1 nebo více gadolinium enhancující lézí na NMR mozku nebo s významně zvýšeným výskytem T2 lézí ve srovnání s předchozím vyšetřením NMR. ***Další informace viz úplná informace o přípravku.*** **Dávkování:** Doporučená dávka je jedna 0,5 mg tobolka podávaná perorálně jednou denně. Přípravek Gilenya může být užíván s jídlem nebo nalačno. ***Další informace viz úplná informace o přípravku.*** **Kontraindikace:** Známý syndrom imunodeficiency. Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, včetně pacientů se sníženou imunitou (včetně těch, kteří jsou v současné době na imunosupresivní léčbě nebo pacientů s imunitou oslabenou předchozími terapiemi). Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce (hepatitida, tuberkulóza). Známé aktivní maligní onemocnění, s výjimkou pacientů s kožním bazocelulárním karcinomem. Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C). Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění/varování:** Zahájení léčby vede k přechodnému poklesu srdeční frekvence a může být také spojeno se zpomalením atrioventrikulárního převodu. Všichni pacienti by proto měli být monitorováni s ohledem na subjektivní a objektivní příznaky bradykardie po dobu 6 hodin. Před zahájením léčby u pacientů s anamnézou významného kardiovaskulárního onemocnění (jako je AV blokáda druhého nebo vyššího stupně, sick-sinus syndrom, ischemická choroba srdeční, městnavé srdeční selhání) se doporučuje konzultace kardiologa. Pokud je léčba přerušena na více jak 2 týdny, účinky na srdeční frekvenci a atrioventrikulární vedení se mohou znovu objevit při znovuzahájení léčby a měla by platit stejná opatření jako při zahájení léčby. 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. Před zahájením léčby by měl být k dispozici současný kompletní krevní obraz (provedený v průběhu posledních 6 měsíců). Během léčby a v případě známek infekce je doporučeno pravidelně kontrolovat krevní obraz. Je-li absolutní počet lymfocytů $<0,2 \times 10^9 / l$, je třeba léčbu až do zotavení přerušit, protože v klinických studiích byla léčba fingolimodem u pacientů s absolutním počtem lymfocytů $<0,2 \times 10^9 / l$ přerušena. Zahájení léčby u pacientů se závažnou aktivní infekcí je třeba odložit až do jejího vyřešení. Pacienti bez anamnézy planých neštovic a bez vakcinace proti viru varicella zoster (VZV) by měli být vyšetřeni před zahájením terapie na přítomnost protilátek proti VZV. U pacientů bez protilátek proti VZV je třeba před zahájením léčby zvážit vakcinaci. Léčba by měla být odložena o 1 měsíc, aby se mohl vyvinout plný účinek vakcinace. Makulární edém se zrakovými příznaky nebo bez nich byl hlášen u 0,4 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg, objevoval se především v prvních 3 - 4 měsících léčby. 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. Během klinických studií se vyskytlo zvýšení hodnot jaterních transamináz na 3násobek horní hranice normálu (ULN) nebo vyšší u 8 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg ve srovnání s 2 % pacientů užívajících placebo. Zvýšení na 5násobek ULN se objevila u 2 % pacientů léčených fingolimodem a 1 % pacientů užívajících placebo. V klinických studiích bylo podávání fingolimodu ukončeno, pokud zvýšení přesáhlo 5násobek ULN. Recidiva zvýšení jaterních transamináz se objevila u některých pacientů po opětovném nasazení léku, což podporuje souvislost s fingolimodem. Většina zvýšení se vyskytla během 3 - 4 měsíců. Hladiny sérových transamináz se vrátily k normálu přibližně během 2 měsíců po přerušení léčby fingolimodem. Před zahájením léčby 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. a 6. měsíci terapie a pravidelně poté. 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. Pokud přechází pacienti z léčby interferonem nebo glatiramer acetátem na přípravek Gilenya, washout perioda není nutná, vezmeme-li v úvahu, že jakékoli účinky těchto léků (tj. cytopenie) na imunitu byly vyřešeny. Kvůli dlouhému poločasů natalizumabu by mohlo dojít až 2 - 3 měsíce následně po přerušení léčby natalizumabem k současné expozici, a tím současným účinkům na imunitu, pokud by léčba přípravkem Gilenya byla zahájena okamžitě. Proto je zapotřebí opatrnosti při převedení pacientů z natalizumabu na přípravek Gilenya. Při převádění z jiných imunosupresivních terapií musí být při zahájení léčby přípravkem Gilenya zvážena doba trvání a mechanismus působení těchto látek, aby se zabránilo aditivním supresivním účinkům na imunitu. Pokud je rozhodnuto ukončit léčbu, je nutno dodržet 6-týdenní interval bez terapie, aby, podle poločasu fingolimodu, mohlo dojít k jeho vyloučení z oběhu. Počet lymfocytů se postupně vrací k normálu během 1 - 2 měsíců od vysazení terapie. 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. ***Další informace viz úplná informace o přípravku.*** **Interakce:** Antineoplastická, imunosupresivní nebo imunomodulační léčba by neměla být současně s přípravkem Gilenya podávána vzhledem k riziku aditivních účinků na imunitní systém. Opatrnost je nutná i v případě, že pacient přechází z dlouhodobě působící léčby s účinky na imunitní systém, jako je například natalizumab nebo mitoxantron. 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. Měla by být zvážena potenciální rizika a přínosy zahájení léčby fingolimodem u pacientů, kteří jsou již léčeni látkami snižujícími srdeční frekvenci. Je třeba dbát opatrnosti u látek, které mohou inhibovat CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, některé makrolidy jako například klarithromycin nebo telithromycin). ***Další informace viz úplná informace o přípravku.*** **Těhotenství a kojení:** Během léčby by pacientka neměla otěhotnět a doporučuje se aktivní antikoncepce. Pokud žena otěhotní v průběhu užívání přípravku Gilenya, doporučuje se léčbu přerušit. S ohledem na možnost závažných nežádoucích účinků na fingolimod u kojenných dětí by neměly ženy léčené přípravkem Gilenya kojit. ***Další informace viz úplná informace o přípravku.*** **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce virem chřipky, bolest hlavy, kašel, průjem, bolest zad, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT). Časté: infekce herpetickým virem, bronchitida, sinusitida, gastroenteritida, tinea, lymfopenie, leukopenie, deprese, závrať, parestezie, migréna, rozmazané vidění, bolest oka, bradykardie, atrioventrikulární blokáda, hypertenze, dušnost, ekzém, alopecie, svědění, astenie, zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy (GGT), zvýšení jaterních enzymů, abnormální jaterní testy, zvýšení triglyceridů v krvi, snížení tělesné hmotnosti. ***Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.*** **Podmínky uchovávání:** Neuchovávat při teplotě nad 30 °C. Uchovávat v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 7 nebo 28 tvrdých tobolek nebo vícenásobná balení obsahující 84 (3 balení po 28) tvrdých tobolek. PVC/PVDC/Al perforované jednodávkové blistry v balení obsahujícím 7×1 tvrdou tobolku. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/11/677/001-005. **Datum registrace:** 17. 03. 2011. **Datum poslední revize textu SPC:** 04/2011. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Horsham, RH12 5AB, Velká Británie. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění nebyla dosud stanovena.*



Novartis s. r. o., Pharma, Gemini, budova B, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: 225 775 111, fax: 225 775 222, www.novartis.com



Zadní strana obálky

Zkrácená informace GILENYA® 0,5 mg tvrdé tobolky

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,5 mg fingolimodum (ve formě hydrochloridu). **Indikace:** Přípravek Gilenya je indikován v monoterapii jako léčba modifikující průběh onemocnění (DMT, disease modifying therapy) u vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy u následujících skupin dospělých pacientů: u pacientů, kteří mají vysoce aktivní formu onemocnění i přes terapii interferonem beta nebo u pacientů s rychle progredující závažnou relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy definovanou 2 nebo více těžkými relapsy během jednoho roku a s 1 nebo více gadolinium enhancující lézí na NMR mozku nebo s významně zvýšeným výskytem T2 lézí ve srovnání s předchozím vyšetřením NMR. ***Další informace viz úplná informace o přípravku.*** **Dávkování:** Doporučená dávka je jedna 0,5 mg tobolka podávaná perorálně jednou denně. Přípravek Gilenya může být užíván s jídlem nebo nalačno. ***Další informace viz úplná informace o přípravku.*** **Kontraindikace:** Známý syndrom imunodeficiency. Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, včetně pacientů se sníženou imunitou (včetně těch, kteří jsou v současné době na imunosupresivní léčbě nebo pacientů s imunitou oslabenou předchozími terapiemi). Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce (hepatitida, tuberkulóza). Známé aktivní maligní onemocnění, s výjimkou pacientů s kožním bazocelulárním karcinomem. Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C). Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění/varování:** Zahájení léčby vede k přechodnému poklesu srdeční frekvence a může být také spojeno se zpomalením atrioventrikulárního převodu. Všichni pacienti by proto měli být monitorováni s ohledem na subjektivní a objektivní příznaky bradykardie po dobu 6 hodin. Před zahájením léčby u pacientů s anamnézou významného kardiovaskulárního onemocnění (jako je AV blokáda druhého nebo vyššího stupně, sick-sinus syndrom, ischemická choroba srdeční, městnavé srdeční selhání) se doporučuje konzultace kardiologa. Pokud je léčba přerušena na více jak 2 týdny, účinky na srdeční frekvenci a atrioventrikulární vedení se mohou znovu objevit při znovuzahájení léčby a měla by platit stejná opatření jako při zahájení léčby. 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. Před zahájením léčby by měl být k dispozici současný kompletní krevní obraz (provedený v průběhu posledních 6 měsíců). Během léčby a v případě známek infekce je doporučeno pravidelně kontrolovat krevní obraz. Je-li absolutní počet lymfocytů $<0,2 \times 10^9 / l$, je třeba léčbu až do zotavení přerušit, protože v klinických studiích byla léčba fingolimodem u pacientů s absolutním počtem lymfocytů $<0,2 \times 10^9 / l$ přerušena. Zahájení léčby u pacientů se závažnou aktivní infekcí je třeba odložit až do jejího vyřešení. Pacienti bez anamnézy planých neštovic a bez vakcinace proti viru varicella zoster (VZV) by měli být vyšetřeni před zahájením terapie na přítomnost protilátek proti VZV. U pacientů bez protilátek proti VZV je třeba před zahájením léčby zvážit vakcinaci. Léčba by měla být odložena o 1 měsíc, aby se mohl vyvinout plný účinek vakcinace. Makulární edém se zrakovými příznaky nebo bez nich byl hlášen u 0,4 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg, objevoval se především v prvních 3 - 4 měsících léčby. 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. Během klinických studií se vyskytlo zvýšení hodnot jaterních transamináz na 3násobek horní hranice normálu (ULN) nebo vyšší u 8 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg ve srovnání s 2 % pacientů užívajících placebo. Zvýšení na 5násobek ULN se objevila u 2 % pacientů léčených fingolimodem a 1 % pacientů užívajících placebo. V klinických studiích bylo podávání fingolimodu ukončeno, pokud zvýšení přesáhlo 5násobek ULN. Recidiva zvýšení jaterních transamináz se objevila u některých pacientů po opětovném nasazení léku, což podporuje souvislost s fingolimodem. Většina zvýšení se vyskytla během 3 - 4 měsíců. Hladiny sérových transamináz se vrátily k normálu přibližně během 2 měsíců po přerušení léčby fingolimodem. Před zahájením léčby 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. a 6. měsíci terapie a pravidelně poté. 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. Pokud přechází pacienti z léčby interferonem nebo glatiramer acetátem na přípravek Gilenya, washout perioda není nutná, vezmeme-li v úvahu, že jakékoli účinky těchto léků (tj. cytopenie) na imunitu byly vyřešeny. Kvůli dlouhému poločasů natalizumabu by mohlo dojít až 2 - 3 měsíce následně po přerušení léčby natalizumabem k současné expozici, a tím současným účinkům na imunitu, pokud by léčba přípravkem Gilenya byla zahájena okamžitě. Proto je zapotřebí opatrnosti při převedení pacientů z natalizumabu na přípravek Gilenya. Při převádění z jiných imunosupresivních terapií musí být při zahájení léčby přípravkem Gilenya zvážena doba trvání a mechanismus působení těchto látek, aby se zabránilo aditivním supresivním účinkům na imunitu. Pokud je rozhodnuto ukončit léčbu, je nutno dodržet 6-týdenní interval bez terapie, aby, podle poločasu fingolimodu, mohlo dojít k jeho vyloučení z oběhu. Počet lymfocytů se postupně vrací k normálu během 1 - 2 měsíců od vysazení terapie. 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. ***Další informace viz úplná informace o přípravku.*** **Interakce:** Antineoplastická, imunosupresivní nebo imunomodulační léčba by neměla být současně s přípravkem Gilenya podávána vzhledem k riziku aditivních účinků na imunitní systém. Opatrnost je nutná i v případě, že pacient přechází z dlouhodobě působící léčby s účinky na imunitní systém, jako je například natalizumab nebo mitoxantron. 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. Měla by být zvážena potenciální rizika a přínosy zahájení léčby fingolimodem u pacientů, kteří jsou již léčeni látkami snižujícími srdeční frekvenci. Je třeba dbát opatrnosti u látek, které mohou inhibovat CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, některé makrolidy jako například klarithromycin nebo telithromycin). ***Další informace viz úplná informace o přípravku.*** **Těhotenství a kojení:** Během léčby by pacientka neměla otěhotnět a doporučuje se aktivní antikoncepce. Pokud žena otěhotní v průběhu užívání přípravku Gilenya, doporučuje se léčbu přerušit. S ohledem na možnost závažných nežádoucích účinků na fingolimod u kojenných dětí by neměly ženy léčené přípravkem Gilenya kojit. ***Další informace viz úplná informace o přípravku.*** **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce virem chřipky, bolest hlavy, kašel, průjem, bolest zad, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT). Časté: infekce herpetickým virem, bronchitida, sinusitida, gastroenteritida, tinea, lymfopenie, leukopenie, deprese, závrať, parestezie, migréna, rozmazané vidění, bolest oka, bradykardie, atrioventrikulární blokáda, hypertenze, dušnost, ekzém, alopecie, svědění, astenie, zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy (GGT), zvýšení jaterních enzymů, abnormální jaterní testy, zvýšení triglyceridů v krvi, snížení tělesné hmotnosti. ***Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.*** **Podmínky uchovávání:** Neuchovávat při teplotě nad 30 °C. Uchovávat v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 7 nebo 28 tvrdých tobolek nebo vícenásobná balení obsahující 84 (3 balení po 28) tvrdých tobolek. PVC/PVDC/Al perforované jednodávkové blistry v balení obsahujícím 7×1 tvrdou tobolku. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/11/677/001-005. **Datum registrace:** 17. 03. 2011. **Datum poslední revize textu SPC:** 04/2011. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Horsham, RH12 5AB, Velká Británie. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění nebyla dosud stanovena.*

GL-013/07/2011



Novartis s. r. o., Pharma, Gemini, budova B, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: 225 775 111, fax: 225 775 222, www.novartis.com

