

**Kontrolna lista za lekara koji  
propisuje lek:  
Sažetak preporuka**

# Šta se uzima u obzir kod odabira pacijenata za terapiju lekom Gilenya® (fingolimod)

Fingolimod je pogodan za odrasle pacijente za terapiju visoko aktivne RRMS<sup>1</sup>. Iako mnogi pacijenti mogu da budu pogodni za terapiju, u narednom odeljku fokusiraćemo se na pacijente kod kojih je fingolimod kontraindikovano ili se ne preporučuje.

## Šta se uzima u obzir kada se uvodi terapija

Fingolimod izaziva prolazno usporenje pulsa i može dovesti do odlaganja u atrioventrikularnom sprovođenju nakon uvođenja terapije. Sve pacijente treba pratiti najmanje 6 sati pošto se započne ova terapija. Dole se navodi kratak pregled zahteva koji iziskuju ovakvo praćenje. Za dodatne informacije pogledajte stranu 4.



## Primereno

Ovaj lek je primeren za odrasle pacijente sa visoko aktivnom RRMS koji nisu odgovorili na kompletan i adekvatan protokol (normalno barem jedna godina terapije) najmanje jednom terapijom koja modifikuje bolest ili za one kod kojih se brzo razvija teška RRMS.

## Kontraindikacije

Poznati sindrom imunodeficijencije, pacijenti sa povećanim rizikom od oportunističkih infekcija (uključujući imunokompromitovane pacijente), teške aktivne infekcije, aktivne hronične infekcije, poznati aktivni maligniteti, teška insuficijencija jetre i preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu.

## Kod sledećih pacijenata ne treba koristiti fingolimod

- Kod trudnica
- Kod onih koji uzimaju antiaritmike klase Ia ili klase III

## Ne preporučuje se

**Primenu leka razmotriti tek nakon procene odnosa koristi i rizika, i nakon konsultacija sa kardiologom.**

Konsultovati kardiologa u pogledu odgovarajućeg praćenja nakon davanja prve doze

Bradikardija<sup>2</sup>, značajno produženje QT intervala, teška nelečena apneja u snu, značajna kardiovaskularna bolest<sup>3</sup>, nekontrolisana hipertenzija, cerebrovaskularna bolest ili recidivirajuća sinkopa.

**Preporučuje se produženo praćenje barem tokom prve noći**

Konsultovati kardiologa u pogledu mogućeg prelaska na lekove koji ne usporavaju puls

Uzimanje beta blokatora, blokatora kalcijumskih kanala koji usporavaju puls<sup>4</sup> ili drugih lekova za koje se zna da usporavaju puls<sup>5</sup>

**Ako nije moguće promeniti lekove, produžiti praćenje barem tokom prve noći**

<sup>1</sup> RRMS = Relapsirajuća remitentna multipla skleroza

<sup>2</sup> Bradikardija uključuje sledeće: drugi stepen Mobitz tipa II ili viši stepen atrioventrikularnog (AV) bloka, sindrom bolesnog sinusa, sinoatrijalni srčani blok, istoriju simptomatske bradikardije.

<sup>3</sup> U značajne kardiovaskularne bolesti spadaju sledeće: ishemijska bolest srca (uključujući anginu pektoris), anamnestički podaci o infarktu miokarda, kongestivna srčana insuficijencija, anamnestički podaci o srčanom zastoju.

<sup>4</sup> Ukjučujući verapamil, diltiazem ili ivabradin.

<sup>5</sup> Uključujući digoksin, antiholinesterazne lekove ili pilokarpin.

QTC > 470 msec (žene) ili > 450 msec (muškarci)

# Kontrolna lista za lekara – Preporučeni koraci u lečenju pacijenata fingolimodom

Ova kontrolna lista i dijagram koji sledi imaju za cilj da pomognu u lečenju pacijenata koji primaju fingolimod. Dajemo ključne korake i navodimo šta sve treba imati na umu kada se započinje, nastavlja ili obustavlja ova terapija.

## Pre nego što se započne terapija

- Vodite računa da pacijenti ne uzimaju istovremeno antiaritmike klase Ia ili klase III
- Pre uvođenja terapije uradite elektrokardiogram (EKG) i izmerite krvni pritisak
- Terapija lekom fingolimod se ne preporučuje kod sledećih pacijenata, osim ako predviđene koristi nisu veće od potencijalnih rizika:
  - Kod onih sa bradikardijom<sup>6</sup>, značajnom kardiovaskularnom bolešću<sup>7</sup>, značajnim produženjem QT intervala, nekontrolisanom hipertenzijom, cerebrovaskularnom bolešću, teškom nelečenom apnejom u snu ili anamnestičkim podacima o recidivirajućim sinkopama
    - Potražite savet kardiologa u vezi sa najprikladnijim praćenjem prilikom započinjanja terapije; preporučuje se produženo praćenje barem tokom prve noći
  - Kod onih koji su istovremeno na terapiji beta blokatorima, blokatorima kalcijumskih kanala koji usporavaju puls (npr. verapamil, diltiazem, ivabradin) ili drugim lekovima koji mogu da uspore puls (npr. digoksin, antiholinergici, pilokarpin)
    - Pre započinjanja terapije fingolimodom, potražite savet kardiologa u vezi sa prelaskom na lek koji ne snižava puls
    - Ako se ne može obustaviti lek koji snižava puls, potražite savet kardiologa u vezi sa najprikladnijim praćenjem prilikom započinjanja terapije; preporučuje se produženo praćenje barem tokom prve noći
- Izbegavajte istovremenu primenu antineoplastičnih lekova, imunomodulatora ili imunosupresiva zbog rizika od aditivnih efekata na imunološki sistem. Iz istog razloga, odluka o primeni dugotrajne istovremene terapije kortikosteroidima treba da bude doneta nakon pažljivog razmatranja
- Obezbedite svež nalaz vrednosti transaminaza i bilirubina (rađen u poslednjih 6 meseci)
- Obezbedite svež nalaz kompletne krvne slike (rađen u poslednjih 6 meseci)
- Potvrdite negativan nalaz testa na trudnoću
- Posavetujte pacijentkinje koje mogu da rađaju o potrebi za efikasnom kontracepcijom zbog rizika od teratogenog uticaja na fetus
- Odložite započinjanje terapije kod pacijenata sa ozbiljnom aktivnom infekcijom, dok se infekcija ne izleči
- Proverite status na antitela za varicella zoster virus (VZV) kod pacijenata kod kojih ne postoji potvrda zdravstvenog radnika da su preležali varičelu ili koji nisu vakcinisani protiv VZV. Ukoliko je nalaz negativan, potrebno je sprovesti kompletan postupak vakcinacije protiv VZV i potrebno je odložiti započinjanje terapije za jedan mesec, kako bi se ispoljio potpuni efekat vakcinacije
- Kod pacijenata sa anamnestičkim podacima o uveitisu ili sa diabetes mellitus-om, uraditi oftalmološki pregled
- Pacijentu dati Karticu za podsećanje pacijenta.

<sup>6</sup> Bradikardija uključuje sledeće: drugi stepen Mobitz tipa II ili viši stepen AV bloka, sindrom bolesnog sinusa, sinoatrijalni srčani blok, anamnestičke podatke o simptomatskoj bradikardiji.

<sup>7</sup> U značajne kardiovaskularne bolesti spadaju sledeće: ishemijska bolest srca (uključujući anginu pektoris), anamnestički podaci o infarktu miokarda, kongestivna srčana insuficijencija, anamnestički podaci o srčanom zastoju.

## Algoritam za uvođenje terapije

Svi pacijenti se moraju pratiti najmanje 6 sati tokom započinjanja terapije, kao što je to opisano u dijagramu dole. Dodatno, kod pacijenata kod kojih se fingolimod ne preporučuje (videti stranu 2), treba potražiti savet kardiologa u pogledu odgovarajućeg praćenja: za ovu grupu pacijenata preporučuje se praćenje barem tokom prve noći.

### Praćenje tokom najmanje 6 sati

- Pre uvođenja terapije uradite EKG i izmerite krvni pritisak
- Pratite pacijenta najmanje 6 sati zbog znakova i simptoma bradikardije, a puls i krvni pritisak kontrolišite na svakih sat vremena. Ako se pojave simptomi, nastavite sa praćenjem do njihovog povlačenja.
  - Tokom 6-časovnog perioda preporučuje se kontinuirani EKG
- Po isteku 6 sati, uradite opet EKG

**Da li je pacijentu bila potrebna farmakološka intervencija u bilo kom trenutku za vreme perioda praćenja?**

DA

Pratite pacijenta tokom noći u zdravstvenoj ustanovi. Praćenje posle prve doze treba ponoviti i posle druge doze fingolimoda.

NE

**Da li je u bilo kom trenutku za vreme perioda praćenja došlo do AV bloka trećeg stepena?**

DA

Produžiti praćenje barem tokom noći, sve dok se ovi nalazi ne povuku

NE

**Da li je na kraju perioda praćenja ispunjen bilo koji od sledećih kriterijuma**

- Puls < 45/min
- EKG pokazuje nastanak AV bloka drugog ili višeg stepena ili QTc intervala  $\geq 500$  ms

DA

Produžiti praćenje barem tokom naredna 2 sata i sve dok se puls ne ubrza

NE

**Da li na kraju perioda praćenja puls ima najnižu vrednost od trenutka primene prve doze leka?**

DA

NE

**Praćenje posle prve doze je završeno.**

Gore navedena procedura praćenja posle prve doze treba da se ponovi u slučajevima kada se terapija fingolimodom ponovo uvodi ako je prethodno bila prekinuta:

- Jedan dan ili duže u prve dve nedelje terapije
- Duže od 7 dana tokom 3. i 4. nedelje terapije
- Duže od 2 nedelje posle prvog meseca lečenja

EKG = Elektrokardiogram,  
QTc= QT interval korigovan za puls

## Tokom terapije

- Tri do četiri meseca po uvođenju terapije obavite kompletan oftalmološki pregled
  - Periodično ponavljajte oftalmološke preglede kod pacijenata sa anamnestičkim podacima o uveitisu ili sa dijabetes melitusom
  - Pacijentima posavetujte da prijave sve poremećaje vida tokom ove terapije
  - Pregledajte očno dno, uključujući makulu i obustavite terapiju u slučaju da se potvrdi edem makule
- Posavetujte pacijente da prijave znakove i simptome infekcije
  - Ako je indikovano, treba brzo uvesti antibiotsku terapiju
  - Treba sprovesti brzu dijagnostičku procenu kod pacijenata sa znacima i simptomima koji odgovaraju kriptokoknom meningitisu i uvesti odgovarajuću terapiju ukoliko se postavi dijagnoza
  - Treba biti oprezan u slučaju kliničkih simptoma ili nalaza magnetne rezonance koji mogu da ukažu na PML. Ukoliko se sumnja na PML, terapija fingolimodom treba da se obustavi dok se PML ne isključi kao moguća dijagnoza.
  - Treba obustaviti terapiju tokom ozbiljnih infekcija
- Periodično kontrolišite krvnu sliku tokom terapije, posle tri meseca i jednom godišnje nakon toga i prekinite terapiju ako broj limfocita bude  $< 0,2 \times 10^9/L$
- Transaminaze jetre kontrolišite posle 1, 3, 6, 9 i 12 meseci, a zatim periodično, ili u bilo kom trenutku ako postoje znaci ili simptomi disfunkcije jetre
  - Kontrolišite češće ako vrednosti transaminaza jetre budu 5 puta veće od gornje granice normalnih vrednosti, a terapiju obustavite ako vrednosti transaminaza jetre ostanu povišene iznad ovog nivoa, sve do njihove korekcije
- Tokom terapije i do 2 meseca po njenoj obustavi
  - Vakcinacija može da bude manje efikasna
  - Žive atenuisane vakcine mogu da nose rizik od infekcije i treba ih izbegavati
- Test na trudnoću treba ponavljati u prikladnim intervalima. Terapiju obustavite ako pacijentkinja zatrudni
  - Kako bi se pomoglo u određivanju efekata izloženosti fingolimodu kod trudnica sa multiplom sklerozom, lekari se podstiču da prijave trudne pacijentkinje koje su eventualno bile izložene fingolimodu u nekom trenutku tokom trudnoće (od 8 nedelja pre poslednje menstruacije pa nadalje), kako bi se pratili ishodi kod ovih pacijentkinja u okviru Programa intenzivnog praćenja ishoda trudnoće. Lekari takođe mogu uključiti trudnice sa multiplom sklerozom koje su pod njihovim nadzorom u fingolimod registar trudnoća. Detalji o načinu prijave nalaze se na strani 9 Brošure sa smernicama za lekara koji propisuje lek Gilenya® i kontrolnom listom, koju možete dobiti od Vašeg lokalnog ili medicinskog predstavnika Predstavništva Novartis Pharma Services Inc.
- Preporučuje se oprez u vezi karcinoma bazalnih ćelija

## Nakon obustave terapije

- Ponoviti praćenje kao po davanju prve doze kada se terapija prekine
  - Jedan dan ili duže u prve dve nedelje terapije
  - Duže od 7 dana tokom 3. i 4. nedelje
  - Duže od 2 nedelje posle prvog meseca lečenja
- Posavetujte pacijente da prijave znakove i simptome infekcije sve do 2 meseca po obustavi leka
- Stavite do znanja pacijentkinjama da je efikasna kontracepcija potrebna još 2 meseca po obustavi leka

# Sažetak informacija namenjen stručnoj javnosti

▼ Ovaj je lek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8 Sažetka karakteristika leka.

## GILENYA® (fingolimod)

**Prilikom propisivanja leka prethodno pročitajte kompletan tekst Sažetka karakteristika leka GILENYA® (fingolimod).**

**Aktivni sastojak:** Jedna kapsula, tvrda sadrži 0,5 mg fingolimoda (u obliku hidrohlorida).

**Indikacije:** Lek Gilenya je indikovao kao monoterapija koja modifikuje tok bolesti kod visoko aktivne relapsirajuće remitentne multiple skleroze za sledeće grupe odraslih pacijenata:

- Pacijenti sa visoko aktivnom bolešću, uprkos kompletnom i adekvatnom protokolu najmanje jednom terapijom koja modifikuje tok bolesti
- Pacijenti kod kojih se brzo razvija teška relapsirajuća remitentna multipla skleroza, koja se definiše pojavom dva ili više relapsa koji onesposobljavaju pacijenta tokom jedne godine, ili jednom ili više lezija koje pojačano vezuju gadolinijum na MR snimku mozga, ili značajnim povećanjem broja T2 lezija u poređenju sa prethodnom, nedavno urađenom MR.

**Doziranje:** odrasli: Terapiju treba da uvodi i nadgleda lekar koji ima iskustva sa multiplom sklerozom. Preporučena je jedna kapsula od 0,5 mg koja se uzima oralno, jednom dnevno. Lek Gilenya treba oprezno da se koristi kod pacijenata starosti 65 godina i starijih. Bezbednost i efikasnost primene leka Gilenya kod dece uzrasta od 0 do 18 godina nije utvrđena. Podešavanja doze nisu potrebna kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem bubrega ili blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Potreban je oprez kada se započinje terapija kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Gilenya se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C). Lek Gilenya treba oprezno koristiti kod pacijenata sa dijabetesom zbog potencijalnog povećanja rizika od edema makule.

**Kontraindikacije:** Dokazani sindrom imunodeficijencije. Pacijenti sa povećanim rizikom od oportunističkih infekcija, uključujući imunokompromitovane pacijente (uključujući one koji trenutno primaju imunosupresivnu terapiju ili one koji su imunokompromitovani zbog prethodnih terapija). Teške aktivne infekcije, aktivne hronične infekcije (hepatitis, tuberkuloza). Poznati aktivni maligniteti. Teška insuficijencija jetre (Child-Pugh klasa C). Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu.

**Upozorenja i mere opreza:** Bradikardija: Započinjanje terapije lekom Gilenya dovodi do prolaznog usporavanja pulsa, a takođe može da bude povezano sa odlaganjem u atrioventrikularnom sprovođenju, uključujući pojavu izolovanih slučajeva prolaznog kompletnog AV bloka, koji se spontano povukao.

Nakon prve doze, puls počinje da opada u roku od 1h i dostiže maksimum u roku od 6 h. Ovaj posle-dozni efekat traje tokom narednih nekoliko dana, mada obično u blažem obliku, i najčešće se smanjuje tokom narednih nedelja. Sa nastavkom uzimanja leka, prosečna vrednost pulsa se vraća na početne vrednosti u toku mesec dana. Međutim, kod pojedinih pacijenata, postoji mogućnost da se puls ne vrati na početnu vrednost na kraju prvog meseca. Poremećaji sprovođenja obično su bili prolazni i asimptomatski. Obično nisu zahtevali terapiju i povukli su se u toku prvih 24 h terapije. Ako je potrebno, smanjenje pulsa izazvano fingolimodom se može lečiti parenteralnom primenom atropina ili izoprenalina.

Svim pacijentima treba da bude urađen EKG i izmeren krvni pritisak pre prve doze i 6 h posle prve doze leka Gilenya. Sve pacijente treba pratiti 6 h zbog znakova i simptoma bradikardije uz merenje pulsa i krvnog pritiska svakog sata. Preporučuje se kontinuirani (real time) EKG monitoring tokom ovog perioda od 6 h. Ako po davanju doze dođe do pojave simptoma povezanih sa bradikardijom, treba primeniti prikladnu terapiju i nastaviti sa praćenjem sve dok se simptomi ne povuku. Ako je pacijentu potrebno davati lekove tokom praćenja posle prve doze, trebalo bi nastaviti praćenje tokom cele noći u medicinskoj ustanovi, a praćenje kao posle prve doze bi trebalo ponoviti posle druge doze leka Gilenya.

Ako je puls posle 6 sati najniži od trenutka primene prve doze (što ukazuje na to da se još uvek nije manifestovao maksimalni farmakodinamski efekat na srce), praćenje treba produžiti na bar još 2 h, odnosno dok se srčana frekvencija opet ne poveća. Osim toga, ako je posle 6h puls < 45 otkucaja u minuti ili ako EKG pokazuje novi nastup AV bloka drugog ili višeg stepena ili je QTc interval  $\geq 500$  milisek, trebalo bi sprovesti produženo praćenje (bar tokom noći), i nastaviti dok se nalazi ne stabilizuju. Pojava AV bloka trećeg stepena u bilo kom periodu takođe zahteva produženo praćenje (bar tokom noći). Preporučuje se isto praćenje prve doze kao i na početku terapije ako se terapija prekida na:

- 1 ili više dana tokom prve dve nedelje terapije
- Duže od 7 dana tokom treće i četvrte nedelje terapije
- Duže od 2 nedelje posle meseca dana terapije.

U slučaju inverzije T-talasa lekar koji je propisao lek treba proveriti da nema povezanih znakova ili simptoma ishemije miokarda. Ukoliko se sumnja na ishemiju miokarda, preporučuje se da se zatraži savet kardiologa.

Zbog rizika od ozbiljnih poremećaja srčanog ritma, lek Gilenya se ne sme primenjivati kod pacijenata sa AV blokom drugog stepena tipa Mobitz II ili višeg stepena, sa sick-sinus sindromom ili sinoatrijalnim srčanim blokom, sa simptomatskom bradikardijom ili rekurentnom sinkopom u anamnezi ili kod pacijenata sa značajnom QT prolongacijom (QTc > 470 milisek (žene) ili > 450 milisek (muškarci)). S obzirom da značajna bradikardija može da bude loše podneta kod pacijenata sa dokazanom ishemijskom bolešću srca (uključujući anginu pektoris), cerebrovaskularnom bolešću, anamnestičkim podacima o infarktu miokarda, kongestivnoj srčanoj insuficijenciji, anamnestičkim podacima o srčanom zastoju, nekontrolisanoj hipertenziji ili teškoj apneji u snu, Gilenya se ne sme koristiti kod ovih pacijenata. Ako se razmatra terapija, treba potražiti savet od kardiologa pre započinjanja terapije da bi se odredilo najprikladnije praćenje pacijenta, pri čemu se za početak terapije preporučuje produženo praćenje barem tokom noći.

Gilenya nije ispitivana kod pacijenata sa aritmijama koje zahtevaju terapiju antiaritmikima klase Ia (npr. hinidin, disopiramid) ili klase III (npr. amjodaron, sotalol). Antiaritmici klase Ia i klase III povezani su sa slučajevima torsades de pointes kod pacijenata sa bradikardijom. Budući da početak terapije lekom Gilenya dovodi do usporjenja pulsa, lek Gilenya ne treba davati istovremeno sa ovim lekovima. Zbog mogućih aditivnih efekata na puls, terapiju lekom Gilenya ne treba započinjati kod pacijenata koji se trenutno leče beta blokatorima, blokatorima kalcijumskih kanala koji snižavaju puls (kao što su verapamil, diltiazem ili ivabradin) ili drugim lekovima koji mogu sniziti puls (npr. digoksin, antiholinesterazni lekovi ili pilokarpin). Ako se razmatra terapija lekom Gilenya, treba potražiti savet kardiologa u vezi prelaska na lekove koji ne usporavaju puls pre započinjanja terapije. Ako se ne može prekinuti primena lekova koji usporavaju puls, treba potražiti savet kardiologa kako bi se odredilo odgovarajuće praćenje posle prve doze, pri čemu se preporučuje produženo praćenje barem tokom noći.

**QT interval:** Lekove koji mogu da produže QTc interval treba izbegavati kod pacijenata koji imaju značajne faktore rizika, npr. hipokalijemiju ili kongenitalno produženje QT intervala.

**Infekcije:** Ključno farmakološko dejstvo leka Gilenya je dozna zavisno smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi na 20-30% od početnih vrednosti. Pre započinjanja terapije lekom Gilenya, treba imati najnoviju kompletnu krvnu sliku (tj. rađenu unutar poslednjih 6 meseci ili nakon prekida prethodne terapije). Procena kompletne krvne slike preporučuje se i periodično tokom terapije, posle 3 meseca i najmanje jednom godišnje nakon toga, kao i u slučaju znakova infekcije. Ako se utvrdi da je apsolutni broj limfocita <  $0,2 \times 10^9/L$ , terapiju treba prekinuti sve do oporavka, budući da je i u kliničkim studijama terapija fingolimodom obustavljena kod pacijenata sa apsolutnim brojem limfocita <  $0,2 \times 10^9/L$ . Pre započinjanja terapije lekom Gilenya, pacijenti koji nisu imali varicelu ili koji nisu vakcinisani protiv varicella zoster virusa (VZV) treba da se testiraju na antitela na VZV. Pre nego što se započne terapija lekom Gilenya, treba razmotriti vakcinaciju pacijenata protiv VZV koji su negativni na prisustvo ovih antitela, posle čega treba odložiti terapiju lekom Gilenya za 1 mesec, kako bi se postiglo razvijanje punog efekta vakcinacije.

Dejstva leka Gilenya na imunološki sistem mogu da povećaju rizik od infekcija, uključujući oportunističke infekcije. Kod pacijenata sa simptomima infekcije tokom terapije treba primeniti efikasne dijagnostičke i terapijske procedure. Tokom same terapije, pacijente koji primaju lek Gilenya treba uputiti da svom lekaru prijave simptome infekcije. Pacijente koji imaju simptome i znakove koji odgovaraju kriptokoknom meningitisu (npr. glavobolja udružena sa psihičkim promenama kao što su konfuzija, halucinacije i/ili izmene ličnosti) trebalo bi odmah dijagnostički proceniti. Ako se dijagnostikuje kriptokokni meningitis, primenu fingolimoda treba obustaviti i započeti odgovarajuću terapiju. Potrebno je konsultovati više lekara specijalista (npr. infektologa) ako je opravdano ponovno započinjanje terapije fingolimodom.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) zabeležena je tokom lečenja fingolimodom posle registracije leka. PML je oportunistička infekcija koju uzrokuje John Cunningham virus (JCV) i koja može biti fatalna ili dovesti do teške onesposobljenosti. PML se može javiti samo u prisustvu infekcije JC virusom. Ako se sprovedi testiranje na JC virus, mora se voditi računa da nije proučavan uticaj limfopenije na tačnost testiranja na anti-JCV antitela kod pacijenata koji su lečeni fingolimodom. Takođe treba imati u vidu da negativan test na anti-JCV antitela ne isključuje mogućnost naknadne infekcije JC virusom. Pre započinjanja terapije fingolimodom, potrebno je imati početni snimak MR-om (obično napravljen u okviru 3 meseca) kao referencu. Tokom rutinskog snimanja MR (u skladu sa nacionalnim i lokalnim preporukama), lekari treba da obrate pažnju na lezije koje upućuju na PML. MR se može smatrati kao deo povećanog opreza kod pacijenata za koje se smatra da su izloženi povećanom riziku od PML. Ako se sumnja na PML, neophodno je odmah obaviti snimanje MR-om u dijagnostičke svrhe, a lečenje fingolimodom treba obustaviti dok se ne isključi PML. Po obustavi terapije, za eliminaciju fingolimoda može da bude potrebno i do dva meseca, pa se praćenje pojave infekcija mora nastaviti i tokom ovog perioda. Pacijente treba uputiti da prijave simptome infekcije u periodu i do 2 meseca posle prekida terapije fingolimodom.

Edem makule sa ili bez simptoma poremećaja vida bio je prijavljen kod 0,5 % pacijenata lečenih fingolimodom od 0,5 mg, a javljao se uglavnom u prva 3-4 meseca terapije. Stoga se preporučuje oftalmološki pregled 3-4 meseca nakon započinjanja terapije. Ako se pacijenti požale na poremećaje vida u bilo kom trenutku dok primaju ovu terapiju, treba izvršiti pregled očnog dna, uključujući makulu. Kod pacijenata sa uveitisom u anamnezi i pacijenata sa diabetes mellitus-om postoji povećan rizik od razvoja edema makule. Gilenya nije ispitivana kod pacijenata sa multiplom sklerozom koji istovremeno imaju i diabetes mellitus. Preporučuje se da pacijenti sa multiplom sklerozom i istovremenim diabetes mellitusom ili uveitisom u anamnezi, obave oftalmološki pregled pre početka terapije, a potom obavljaju redovne kontrolne preglede tokom terapije. Preporučuje se prekid terapije lekom Gilenya ako se kod pacijenta razvije edem makule.

**Funkcija jetre:** Gilenya nije ispitivana kod pacijenata sa već postojećim teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh klase C) i kod ovih pacijenata se ne sme koristiti. Zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda, uvođenje ove terapije treba odložiti kod pacijenata sa aktivnim virusnim hepatitisom, dok ne dođe do remisije. Pre uvođenja terapije lekom Gilenya potrebno je imati skorašnje rezultate nivoa transaminaza i bilirubina (tj. ne starije od 6 meseci).

**Uticaj na serološko testiranje:** Budući da fingolimod smanjuje broj limfocita u krvi njihovom preraspodelom u sekundarne limfoidne organe, broj limfocita u perifernoj krvi se ne može koristiti za procenu stanja pojedinačnih podgrupa limfocita kod pacijenata na terapiji lekom Gilenya. Laboratorijske analize koje uključuju korišćenje cirkulišućih mononuklearnih ćelija zahtevaju veće količine krvi zbog smanjenog broja limfocita u cirkulaciji.

**Dejstva na krvni pritisak:** Pacijenti sa hipertenzijom koja nije regulisana lekovima bili su isključeni iz učestvovanja u kliničkim studijama pre stavljanja leka u promet, pa je za pacijente sa neregulisanom hipertenzijom potrebna posebna pažnja kada su na terapiji lekom Gilenya.

**Efekti na respiratorni sistem:** Za vreme terapije lekom Gilenya bila su primećena manja, dozno zavisna smanjenja vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena (FEV1) i difuzionog kapaciteta za ugljen monoksid (DLCO), koja su počela prvog meseca terapije i posle toga ostala stabilna. Lek Gilenya treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa teškom respiratornom bolešću, plućnom fibrozom i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća.

**Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije:** Zabeleženi su retki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) pri primeni doze fingolimoda od 0,5 mg. Zabeleženi simptomi uključuju iznenadni nastup teške glavobolje, mučninu, povraćanje, promenu mentalnog stanja, smetnje u vidu i epileptičke napade. Simptomi PRES-a obično su reverzibilni ali mogu da se razviju u ishemijski moždani udar ili moždano krvarenje. Odlaganje dijagnoze i lečenja može dovesti do trajnih neuroloških posledica. Ako se sumnja na PRES, terapiju lekom Gilenya treba prekinuti.

**Prethodna terapija imunosupresivima:** Terapija lekom Gilenya generalno se može započeti odmah nakon prekida uzimanja interferona ili glatiramer acetata. Za dimetil fumarat washout period treba da bude dovoljan kako bi se kompletna krvna slika oporavila pre nego što se započne terapija lekom Gilenya. Zbog dugog poluvremena eliminacije natalizumaba, eliminacija obično traje do 2-3 meseca po obustavi. Potreban je oprez zbog potencijalnih istovremenih imunoloških efekata kada se pacijenti prebacuju sa natalizumaba ili ritonaviridomida na lek Gilenya.

**Bazocelularni karcinom:** Kod pacijenata koji primenjuju lek Gilenya prijavljeni su slučajevi bazocelularnog karcinoma. Neophodno je pažljivo praćenje pojave lezija na koži pa se preporučuje lekarski pregled kože na početku primene leka, najkasnije nakon godinu dana, a zatim najmanje jednom godišnje prema kliničkoj proceni. U slučaju da se otkriju sumnjive lezije, pacijenta treba uputiti dermatologu.

**Prekid terapije:** Ako je doneta odluka da se obustavi terapija lekom Gilenya, potreban je interval od 6 nedelja bez terapije, na osnovu poluvremena eliminacije, da bi se fingolimod odstranio iz cirkulacije. Upotreba imunosupresiva ubrzo po obustavi leka Gilenya može da dovede do aditivnog dejstva na imunološki sistem, pa je stoga potreban oprez.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija: Terapija antineoplastičima, imunosupresivima ili imunomodulatorima se ne sme davati istovremeno sa lekom Gilenya zbog rizika od aditivnih efekata na imunološki sistem. Potreban je oprez i kod prelaska pacijenata sa terapije dugodelujućim imunološkim lekovima kao što su natalizumab, teriflunomid ili mitoksantron. U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze istovremena terapija relapsa kratkotrajnom primenom kortikosteroida nije bila povezana sa povećanom stopom infekcija. Tokom terapije lekom Gilenya i do 2 meseca po njenoj obustavi, vakcinacija može biti manje efikasna. Upotreba živih atenuisanih vakcina može predstavljati rizik za razvoj infekcije, pa je zbog toga treba izbegavati. Terapiju lekom Gilenya ne treba započinjati kod pacijenata koji primaju beta blokatore ili druge lekove koji mogu da uspore puls, kao što su antiaritmički klase Ia i III, blokatori kalcijumskih kanala (kao što su verapamil ili diltiazem), digoksin, antiholinesterazni lekovi ili pilokarpin, zbog mogućih aditivnih efekata na puls. Treba biti oprezan kod primene lekova koji mogu da inhibiraju CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, neki makrolidi kao što su klaritromicin ili telitromicin).

**Primena u periodu trudnoće i dojenja:** Pre započinjanja terapije lekom Gilenya, žene u reproduktivnom periodu treba posavetovati o mogućem ozbiljnom riziku po fetus i o potrebi za efikasnom kontracepcijom za vreme terapije lekom Gilenya. Dok je na terapiji, žena ne bi smela da zatrudni, pa se zato preporučuje aktivna kontracepcija. Ako žena zatrudni dok uzima lek Gilenya, preporučuje se prekid terapije lekom Gilenya. Žene koje primaju lek Gilenya ne smeju da doje. Podaci iz pretkliničkih ispitivanja ne ukazuju na to da bi fingolimod mogao biti povezan sa povećanim rizikom od smanjene plodnosti.

**Neželjena dejstva:** Veoma česta ( $\geq 1/10$ ): grip, sinuzitis, glavobolja, kašalj, dijareja, bol u leđima, povišeni nivoi enzima jetre. Česta ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ): infekcije herpes virusom, bronhitis, *tinea versicolor*, bazocelularni karcinom, limfopenija, leukopenija, depresija, vrtoglavica, migrena, zamagljeni vid, bradikardija, atrioventrikularni blok, hipertenzija, dispneja, ekcem, alopecija, pruritus, astenija, povišeni trigliceridi u krvi.

Povremena ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ): pneumonija, depresivno raspoloženje, edem makule, mučnina, smanjen broj neutrofila.

**Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet:** Predstavništvo Novartis Pharma Services Inc. Beograd.

**Broj i datum dozvole za stavljanje leka u promet:** 515-01-4097-11-001 od 16.05.2012

**Datum poslednje revizije Sažetka karakteristika za lek GILENYA®:** 24.03.2016.

Detaljne informacije dostupne na zahtev



Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs) i slanjem:
  - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
  - telefaksom na (011) 3951 130 ili
  - elektronskom poštom na [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

Ili nosiocu dozvole za lek Gilenya u Republici Srbiji, čiji su kontakti navedeni niže u tekstu:

Predstavništvo Novartis Pharma Services Inc.

Omladinskih brigada 90a, 11070 Beograd

Tel. 011/2014 000; fax. 011/3112 605

e-mail: [serbia.drugsafety@novartis.com](mailto:serbia.drugsafety@novartis.com)

online preko globalne internet stranice <https://psi.novartis.com/>