

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je 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.

1. IME LEKA

Gilenya® ; 0,5 mg; kapsula, tvrda

INN: fingolimod

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 0,5 mg fingolimoda (u obliku fingolimod-hidrohlorida).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Tvrde kapsule No. 3, belog neprovidnog tela i svetložute neprovidne kape, sa utisnutom oznakom crne boje "FTY0.5 mg" na kapi i utisnutom oznakom žute boje u obliku "dve kružne linije isprekidane na jednom mestu", na telu kapsule. Kapsula sadrži beo do skoro beo prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Gilenya je indikovana kao monoterapija koja utiče na tok bolesti kod visoko aktivne relapsirajuće remitentne multiple skleroze za sledeće grupe odraslih pacijenata:

- Pacijenti sa visoko aktivnom bolešću, uprkos kompletnom i adekvatnom vođenju terapije najmanje jednom terapijom koja modifikuje tok bolesti (za odstupanja i informacije o periodu eliminisanja leka iz organizma (engl. *washout period*) videti odeljke 4.4 i 5.1).

ili

- Pacijenti kod kojih se brzo razvija teška relapsirajuća remitentna multipla skleroza koja se definiše sa dva ili više onesposobljavajućih relapsa tokom jedne godine, ili jednom ili više lezija koje pojačano vezuju gadolinijum na MR snimku mozga, ili značajan porast broja T2 lezija u poređenju sa prethodnom skorašnjom MR.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da započne i nadzire lekar koji ima iskustva u lečenju multiple skleroze.

Doziranje

Preporučena doza leka Gilenya je jedna kapsula od 0,5 mg koja se uzima oralno, jednom dnevno. Gilenya može da se uzima sa hranom ili bez nje.

Preporučuje se isto praćenje prve doze kao i na početku terapije kada se terapija prekida na:

- Jedan ili više dana tokom prve dve nedelje terapije
- Duže od sedam dana tokom treće i četvrte nedelje terapije
- Duže od dve nedelje posle jednog meseca terapije

Ako je terapija prekinuta u kraćem trajanju u odnosu na gore navedeno, terapiju treba nastaviti narednom planiranom dozom (videti odeljak 4.4).

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Lek Gilenya treba uz oprez koristiti kod pacijenata starosti 65 godina i starijih, zbog nedovoljnih podataka o bezbednosti i efikasnosti (videti odeljak 5.2).

Poremećaj funkcije bubrega

Gilenya nije ispitivana kod pacijenata sa poremećajem bubrežne funkcije u pivotalnim studijama multiple skleroze. Na osnovu kliničkih farmakoloških studija, nije potrebno podešavanje doza kod pacijenata sa blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Poremećaj funkcije jetre

Gilenya se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C) (videti odeljak 4.3). Iako nisu potrebna podešavanja doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim poremećajem funkcije jetre, potreban je oprez kada se započinje terapija kod ovih pacijenata (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pacijenti sa dijabetesom

Gilenya nije ispitivana kod pacijenata sa multiplom sklerozom koji istovremeno imaju dijabetes melitus. Lek Gilenya treba uz oprez koristiti kod ovih pacijenata zbog potencijalnog povećanja rizika od makularnog edema (videti odeljke 4.4 i 4.8). Ovi pacijenti treba da imaju redovne oftalmološke preglede radi otkrivanja edema makule.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Gilenya kod dece uzrasta od 0 do 18 godina nije utvrđena. Podaci koji su trenutno dostupni opisani su u odeljku 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.
- Poznati 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.
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh klasa C).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Bradikardija

Započinjanje terapije lekom Gilenya dovodi do prolaznog smanjenje srčane frekvence i takođe može da bude povezano sa odlaganjem u atrioventrikularnom sprovođenju, uključujući pojavu izolovanih slučajeva prolaznog, kompletnog AV bloka koji spontano prolazi (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Nakon prve doze, srčana frekvencija počinje da opada u roku od 1 sata i maksimalno opada u roku od 6 sati. Ovaj efekat nakon primenjene doze traje tokom narednih nekoliko dana, mada obično u blažem obliku, i najčešće se smanjuje tokom narednih nedelja. Sa nastavkom uzimanja leka, prosečna vrednost srčane frekvencije se vraća na početne vrednosti u roku od 1 meseca. Međutim, kod pojedinih pacijenata, postoji mogućnost da se srčana frekvencija ne vrati na početnu vrednost na kraju prvog meseca. Poremećaji sprovođenja su obično prolazni i asimptomatski. Obično nisu zahtevali terapiju i nestajali su tokom prva 24 sata terapije. Ako je potrebno, smanjenje srčane frekvencije izazvano fingolimodom se može lečiti parenteralnom primenom atropina ili izoprenalina.

Svim pacijentima treba da bude urađen EKG i izmeren krvni pritisak pre i 6 sati posle prve doze leka Gilenya. Sve pacijente treba pratiti 6 sati zbog znakova i simptoma bradikardije uz merenje srčane frekvencije i krvnog pritiska na jedan sat. Preporučuje se kontinuirani (*real time*) EKG monitoring tokom ovog perioda od 6 sati.

Ako po davanju doze dođe do pojave simptoma povezanih sa bradiaritmijom, treba primeniti prikladnu terapiju, i treba nastaviti sa praćenjem sve dok ovi simptomi ne povuku. Ako je pacijentu potrebno davati lekove tokom praćenja posle prve doze, treba nastaviti praćenje tokom cele noći u medicinskoj ustanovi i praćenje kao posle prve doze treba ponoviti posle druge doze leka Gilenya.

Ako je srčana frekvencija najniža u 6. satu od uzimanja prve doze (ukazujući na to da se maksimalno farmakodinamsko dejstvo na srce još uvek nije manifestovalo), praćenje treba produžiti bar još na 2 sata i dok srčana frekvencija opet ne poraste. Dodatno, ako je posle 6 sati srčana frekvencija < 45 otkucaja u minuti, ili EKG pokazuje novonastali AV blok drugog ili višeg stepena ili je QTc interval ≥ 500 milisekundi, neophodno je sprovesti produženi nadzor (bar tokom cele noći), i dok se nalazi ne stabilizuju. Pojava AV bloka trećeg stepena u bilo kom periodu takođe zahteva produženi nadzor (bar tokom cele noći).

Kod pacijenata lečenih fingolimodom prijavljeni su veoma retki slučajevi inverzije T-talasa. 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 Mobitz tip II drugog stepena ili višeg AV bloka, *sick-sinus* sindromom, ili sino-atrijalnim srčanim blokom, sa simptomatskom bradikardijom ili rekurentnom sinkopom u anamnezi, ili kod pacijenata sa značajnim produženjem QT intervala (QTc > 470 milisekundi (žene) ili > 450 milisekundi (muškarci)). S obzirom na to da značajnu bradikardiju mogu loše da podnose pacijenti sa utvrđenom ishemijskom bolešću srca (uključujući anginu pektoris), cerebrovaskularnom bolešću, anamnestičkim podacima o infarktu miokarda, kongestivnoj srčanoj insuficijenciji, anamnestičkim podacima o srčanom arestu, nekontrolisanoj hipertenziji ili teškoj apneji u toku spavanja, lek Gilenya se ne sme koristiti kod ovih pacijenata.

Kod ovih pacijenata, terapiju lekom Gilenya treba razmatrati samo ako predviđena korist prevazilazi potencijalne rizike. Ako se razmatra terapija, treba potražiti savet od kardiologa pre započinjanja terapije da bi se odredilo najprikladnije praćenje pacijenta, za početak terapije se preporučuje nadzor bar tokom cele noći (videti takođe odeljak 4.5).

Gilenya nije ispitivana kod pacijenata sa aritmijama koje zahtevaju terapiju antiaritmikima klase Ia (npr. hinidin, dizopiramid) 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 uvođenje leka Gilenya dovodi do smanjenja srčane frekvencije, lek Gilenya ne treba davati istovremeno sa ovim lekovima.

Iskustvo sa lekom Gilenya je ograničeno kod pacijenata koji imaju istovremenu terapiju beta blokatorima, blokatorima kalcijumskih kanala koji smanjuju srčanu frekvenciju (kao što su verapamil, diltiazem ili ivabradin), ili drugim lekovima koji mogu smanjiti srčanu frekvenciju (npr. digoksin, antiholinesterazni lekovi ili pilokarpin). S obzirom na to da je započinjanje terapije lekom Gilenya takođe povezano sa smanjenjem srčane frekvencije (videti takođe odeljak 4.8, Bradiaritmija), istovremena primena ovih lekova tokom započinjanja terapije lekom Gilenya može biti povezana sa teškom bradikardijom i srčanim blokom. Zbog mogućih aditivnih efekata na srčanu frekvenciju, terapiju lekom Gilenya ne treba započinjati kod pacijenata

koji se istovremeno leče ovim lekovima (videti odeljak 4.5). Kod ovih pacijenata, terapiju lekom Gilenya treba razmotriti samo ako predviđena korist prevazilazi potencijalne rizike. Ako se razmatra terapija lekom Gilenya, treba potražiti savet od kardiologa u vezi prelaska na lekove koji ne smanjuju srčanu frekvencu pre započinjanja terapije. Ako ne može da se prekine primena lekova koji smanjuju srčanu frekvencu, treba potražiti savet od kardiologa da bi se odredio nadzor posle prve doze, preporučuje se produženi nadzor bar tokom cele noći (videti odeljak 4.5).

Uticaj na srčanu frekvencu i atrioventrikularnu sprovodljivost može se ponovo javiti pri ponovnom uvođenju leka Gilenya u terapiju, zavisno od vremena prekida terapije i vremena od početka terapije lekom Gilenya. Preporučuje se isti nadzor posle prve doze kao i na početku terapije kada se terapija prekida na :

- Jedan ili više dana tokom prve dve nedelje terapije
- Duže od sedam dana tokom treće i četvrte nedelje terapije
- Duže od dve nedelje posle jednog meseca terapije

Ako je terapija prekinuta u kraćem trajanju u odnosu na gore navedeno, terapiju treba nastaviti narednom planiranom dozom.

QT interval

U jednoj opsežnoj studiji QT intervala sa dozama od 1,25 mg ili 2,5 mg fingolimoda u ravnotežnom stanju, kada je negativno hronotropno dejstvo fingolimoda i dalje prisutno, terapija fingolimodom dovela je do produženja QTcI, sa gornjom granicom 90% CI $\leq 13,0$ milisekundi. Nema povezanosti između fingolimoda i produženja QTcI sa odnosom doza-odgovor ili izloženost-odgovor. Nije bilo konzistentnih signala za povećanu incidencu vrednosti QTcI koje su iza granice, bilo kao apsolutnih vrednosti ili u odnosu na početne vrednosti, koja se dovodi u vezu sa terapijom fingolimodom.

Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. U studijama multiple skleroze, klinički značajna dejstva na produženje QTc-intervalu nisu zabeležena, ali pacijenti sa rizikom od produženja QT nisu bili uključeni u kliničke studije.

Stoga je najbolje da se lekovi koji mogu da produže QTc interval izbegavaju kod pacijenata koji imaju značajne faktore rizika, npr. hipokalijemiju ili kongenitalno produženje QT intervala.

Infekcije

Ključno farmakološko dejstvo leka Gilenya je dozno zavisno smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi za oko 20-30% od početnih vrednosti. Ovo je posledica reverzibilne sekvestracije limfocita u limfoidnim tkivima (videti odeljak 5.1).

Pre započinjanja terapije lekom Gilenya, treba imati što skorije rezultate kompletne krvne slike (tj. rezultate dobijene u poslednjih 6 meseci ili nakon prekida prethodne terapije). Procena kompletne krvne slike preporučuje se i periodično tokom terapije, u trećem mesecu i najmanje jednom godišnje nakon toga, i u slučaju znakova infekcije. Ako se potvrdi da je apsolutni broj limfocita $< 0,2 \times 10^9/L$, terapija treba da se prekine, sve do oporavka, jer je u kliničkim studijama terapija fingolimodom obustavljena kada je apsolutni broj limfocita bio $< 0,2 \times 10^9/L$.

Započinjanje terapije lekom Gilenya treba odložiti kod pacijenata sa teškom aktivnom infekcijom dok se infekcija ne izleči.

Pre početka terapije lekom Gilenya, potrebno je proveriti postojanje antitela na *varicellu* (ovčije boginje). Preporučuje se da se pacijenti koji nemaju ovčije boginje u anamnezi koju je potvrdio zdravstveni radnik ili nemaju dokumentaciju o potpunom ciklusu vakcinacije protiv *varicelle*, testiraju na antitela na *varicella zoster virus (VZV)* pre početka terapije lekom Gilenya. Pre početka terapije lekom Gilenya preporučuje se celokupan ciklus vakcinacije protiv *varicelle* za pacijente sa negativnim nalazom na prisustvo antitela (videti odeljak 4.8). Početak terapije lekom Gilenya treba odložiti za 1 mesec kako bi se omogućio potpuni efekat vakcinacije.

Efekti leka Gilenya na imunski sistem mogli bi povećati rizik od infekcije, uključujući oportunističke infekcije (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata sa simptomima infekcije dok su na terapiji treba primeniti efikasne dijagnostičke i terapijske procedure. Tokom same terapije, pacijente koji primaju lek Gilenya treba uputiti da svom lekaru prijave simptome infekcije.

Ako se kod pacijenta razvije teška infekcija, treba razmotriti prekid terapije lekom Gilenya i treba uzeti u obzir odnos korist-rizik pre ponovnog uvođenja terapije.

Slučajevi kriptokoknog meningitisa (gljivične infekcije) zabeleženi su u postmarketinškom periodu nakon približno 2-3 godine lečenja, mada tačna povezanost sa trajanjem lečenja nije poznata (videti odeljak 4.8). 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) treba 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 nakon registracije leka (videti odeljak 4.8). PML je oportunistička infekcija koju uzrokuje *John Cunningham* virus (JCV) i koja može biti fatalna ili može dovesti do teške onesposobljenosti. Slučajevi PML su se događali približno nakon 2-3 godine lečenja monoterapijom bez prethodne izloženosti natalizumabu, mada tačna povezanost sa trajanjem lečenja nije poznata. Dodatni slučajevi PML su se dogodili kod pacijenata koji su prethodno bili lečeni natalizumabom, koji ima veću poznatu povezanost sa PML. PML se može javiti samo u prisustvu infekcije JC virusom. Ako se sprovodi testiranje na JC virus, potrebno je imati u vidu da uticaj limfopenije na tačnost testiranja na anti-JCV antitela nije bio ispitivan kod pacijenata lečenih fingolimodom. Takođe treba napomenuti 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 tri 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 infekcije mora nastaviti i tokom ovog perioda. Pacijentima treba naložiti da prijave simptome infekcije i do 2 meseca po prekidu terapije fingolimodom.

Edem makule

Edem makule sa ili bez simptoma poremećaja vida prijavljen je kod 0,5% pacijenata na terapiji sa 0,5 mg fingolimoda, i to uglavnom u prvih 3-4 meseci terapije (videti odeljak 4.8). Stoga se preporučuje oftalmološki pregled 3-4 meseca nakon započinjanja terapije. Ako se pacijent požali na bilo kakve poremećaje vida u bilo kom trenutku dok prima ovu terapiju, treba izvršiti pregled očnog dna, uključujući i makulu.

Pacijenti sa uveitisom u anamnezi i pacijenti sa dijabetes melitusom imaju povećani rizik od razvoja edema makule (videti odeljak 4.8). Gilenya nije ispitivana kod pacijenata sa multiplom sklerozom koji istovremeno imaju i dijabetes melitus. Preporučuje se da se pacijenti koji istovremeno imaju multiplu sklerozu i dijabetes melitus ili sa uveitisom u anamnezi, pre uvođenja terapije imaju oftalmološki pregled, a potom da idu na kontrolne preglede i tokom terapije.

Nije procenjivan nastavak terapije lekom Gilenya kod pacijenata koji imaju edem makule. Preporučuje se da se lek Gilenya obustavi ako pacijent razvije edem makule. Odlučivanje o tome da li terapija lekom Gilenya treba da se ponovo uvede pošto se edem makule povuče, treba da uzme u obzir potencijalne koristi i rizike za svakog pacijenta posebno.

Funkcija jetre

Povišene vrednosti enzima jetre, posebno alanin aminotransaminaza (ALT), ali i gama glutamiltransferaza (GGT) i aspartat transaminaza (AST), zabeležene su kod pacijenata sa multiplom sklerozom koji su bili na terapiji lekom Gilenya. U kliničkim studijama, došlo je do povećanja ALT do vrednosti tri ili više puta većih od gornje granice referentnih vrednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN) kod 8,0% pacijenata lečenih fingolimodom od 0,5 mg fingolimoda u poređenju sa 1,9% pacijenata koji su uzimali placebo. Povećanje do vrednosti petostruko veće od ULN zabeleženo je kod 1,8% pacijenata lečenih fingolimodom i kod 0,9% pacijenata na placebo. U kliničkim studijama, fingolimod je obustavljan ako su vrednosti bile više od petostruke vrednosti ULN. Ponovni skok transaminaza jetre javljao se pri ponovnom izlaganju kod nekih pacijenata, što potvrđuje povezanost sa fingolimodom. U kliničkim ispitivanjima, povećanja transaminaza su se javljala u različitim vremenima terapije, iako se većina javljala u prvih 12 meseci. Vrednosti transaminaza u serumu su se normalizovale u roku od približno 2 meseca po obustavi terapije fingolimodom.

Gilenya nije ispitivana kod pacijenata sa već postojećim težim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klase C) i kod ovih pacijenata ne sme da se koristi (videti odeljak 4.3).

Zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda, uvođenje ove terapije treba odložiti kod pacijenata sa aktivnim virusnim hepatitisom, dok se ne izleči.

Pre uvođenja terapije lekom Gilenya potrebno je imati skorašnje rezultate vrednosti transaminaza i bilirubina (tj. koji su dobijeni pre manje od 6 meseci). Ako nema kliničkih simptoma, transaminaze jetre treba određivati u 1., 3., 6., 9. i 12. mesecu ove terapije, i potom opet periodično. Ako vrednosti transaminaza jetre pređu petostruke vrednosti ULN, treba ih kontrolisati češće, uključujući vrednosti serumskog bilirubina i alkalne fosfataze (ALP). Ako se više puta potvrdi da su transaminaze jetre veće od petostruke vrednosti ULN, terapiju lekom Gilenya treba obustaviti i ponovo započeti kada se vrednosti transaminaza jetre normalizuju.

Pacijentima koji razviju simptome koji ukazuju na disfunkciju jetre, kao što su neobjašnjiva mučnina, povraćanje, abdominalni bol, zamor, anoreksija, ili žutica i/ili tamno prebojeni urin, treba proveriti vrednosti enzima jetre, i lek Gilenya obustaviti ako se potvrdi značajnije oštećenje jetre (npr. vrednosti transaminaza jetre preko petostrukih vrednosti ULN i/ili povišeni bilirubin u serumu). Ponovno započinjanje terapije će zavisiti od toga da li je uzrok oštećenja jetre utvrđen, i od koristi koju bi pacijent imao od ponovne terapije u odnosu na rizik od recidiva disfunkcije jetre.

Iako nema podataka koji bi ukazivali na to da su pacijenti sa već postojećim oboljenjem jetre izloženi većem riziku od razvoja povišenih vrednosti funkcionalnih testova jetre kada uzimaju lek Gilenya, treba biti oprezan sa primenom leka Gilenya kod pacijenata koji imaju značajno oboljenje jetre u anamnezi.

Uticaj na serološke testove

Budući da fingolimod smanjuje broj limfocita u krvi redistribucijom u sekundarne limfoidne organe, broj limfocita u perifernoj krvi se ne može koristiti da se proceni status podgrupa limfocita kod pacijenata na terapiji lekom Gilenya. Laboratorijske analize uključujući i upotrebu cirkulišućih mononuklearnih ćelija zahtevaju veće količine krvi zbog smanjenog broja limfocita u cirkulaciji.

Dejstva na krvni pritisak

Pacijenti sa hipertenzijom koja nije kontrolisana lekovima bili su isključeni iz učestvovanja u premarketinškim kliničkim studijama, i potrebna je posebna pažnja ako pacijenti koji uzimaju lek Gilenya imaju nekontrolisanu hipertenziju.

U kliničkim studijama multiple skleroze pacijenti koji su lečeni sa 0,5 mg fingolimoda u proseku su imali povećanje sistolnog krvnog pritiska od približno 3 mmHg i povećanje dijastolnog krvnog pritiska od približno 1 mmHg, što je otkriveno po prvi put približno 1 mesec po započinjanju terapije, i održavalo se u nastavku terapije. U jednoj dvogodišnjoj placebo-kontrolisanoj studiji, hipertenzija je zabeležena kao neželjeni događaj kod 6,5% pacijenata koji su uzimali 0,5 mg fingolimoda i kod 3,3% onih koji su primali placebo. Prema tome, krvni pritisak treba redovno pratiti tokom terapije lekom Gilenya.

Respiratorna dejstva

Manja dozna zavisna smanjenja vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena (FEV_1) i difuzionog kapaciteta za ugljen-monoksid (DLCO) zabeleženi su kod terapije lekom Gilenya prvog meseca, ali su vrednosti potom bile stabilne. Lek Gilenya treba oprezno da se koristi kod pacijenata sa teškim respiratornim bolestima, plućnom fibrozom i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (videti odeljak 4.8).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Retki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) zabeleženi su pri dozi od 0,5 mg u kliničkim ispitivanjima, kao i nakon stavljanja leka u promet (videti odeljak 4.8). Zabeleženi simptomi uključuju iznenadni nastup teške glavobolje, mučninu, povraćanje, promenu mentalnog stanja, poremećaje vida i epileptične napade. Simptomi PRES-a su obično reverzibilni, ali se mogu razviti 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.

Prethodno lečenje imunosupresivnim i imunomodulatornim terapijama

Nisu sprovedene studije kojima bi se procenila efikasnost i bezbednost leka Gilenya kada pacijenti prelaze sa terapije teriflunomidom, dimetil fumaratom ili alemtuzumabom na lek Gilenya. Prilikom prelaska pacijenata sa bilo koje druge terapije koja modifikuje tok bolesti na lek Gilenya, u obzir se moraju uzeti poluvreme eliminacije i način delovanja druge terapije radi izbegavanja aditivnih imunskih efekata, uz istovremeno smanjivanje rizika od reaktivacije bolesti. Uzimanje kompletne krvne slike se preporučuje pre započinjanja terapije lekom Gilenya da bi se osiguralo da su se imunski efekti od prethodne terapije (npr. citopenija) povukli.

Generalno, terapija lekom Gilenya se može započeti odmah nakon obustave terapije interferonom ili glatiramer acetatom.

Za dimetil fumarat, period eliminacije leka iz organizma mora da bude dovoljan za oporavak krvne slike pre započinjanja terapije lekom Gilenya.

Zbog dugog poluvremena eliminacije natalizumaba, eliminacija obično traje do 2-3 meseca po obustavi. Teriflunomid se takođe sporo eliminiše iz plazme. Bez procesa ubrzane eliminacije, uklanjanje teriflunomida iz plazme može trajati od nekoliko meseci do 2 godine. Preporučuje se proces ubrzane eliminacije opisan u Sažetku karakteristika leka za teriflunomid ili alternativno period eliminacije leka iz organizma ne sme da bude kraći od 3,5 meseci. Neophodna je opreznost zbog mogućeg istovremenog imunskog efekta kada pacijenti prelaze sa natalizumaba ili teriflunomida na lek Gilenya.

Alemtuzumab ima uticajni i produžen imunosupresivni efekat. S obzirom na to da je stvarno vreme trajanja ovih efekata nepoznato, ne preporučuje se započinjanje terapije lekom Gilenya nakon terapije alemtuzumabom, osim ukoliko korist od ove terapije jasno prevazilazi rizik kod svakog pacijenta posebno.

Odluku o istovremenoj primeni produžene terapije kortikosteroidima treba doneti nakon pažljivog razmatranja.

Istovremena primena sa snažnim induktorima CYP450

Kombinaciju fingolimoda i snažnih induktora CYP450 potrebno je oprezno primenjivati. Istovremena primena sa kantarionom se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Bazocelularni karcinom

Kod pacijenata koji primenjuju lek Gilenya prijavljeni su slučajevi bazocelularnog karcinoma (BCC) (videti odeljak 4.8). Neophodno je praćenje pojave lezija na koži i preporučuje se 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 vrednosti poluvremena eliminacije, kako bi se fingolimod odstranio iz cirkulacije (videti odeljak 5.2). Broj limfocita se progresivno vraća u normalni raspon u toku 1-2 meseca po obustavi terapije (videti odeljak 5.1). Zapocinjanje drugih terapija u ovom periodu će dovesti do istovremenog izlaganja fingolimodu.

Upotreba imunosupresiva ubrzo po obustavi leka Gilenya može da dovede do aditivnog dejstva na imunski sistem, pa je stoga neophodan oprez.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Terapija antineoplasticima, imunomodulatorima ili imunosupresivima

Terapija antineoplasticima, imunomodulatorima ili imunosupresivima ne treba da se daje istovremeno sa lekom Gilenya zbog rizika od aditivnih efekata na imunski sistem (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Potreban je oprez i kod prelaska pacijenata sa dugodelujućih terapija sa imunskim efektima kao što su natalizumab, teriflunomid ili mitoksantron (videti odeljak 4.4). U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze istovremena terapija relapsa kratkotrajnom primenom kortikosteroida nije bila povezana sa povećanom stopom infekcija.

Vakcinacija

Tokom terapije lekom Gilenya i do dva meseca po njenoj obustavi, vakcinacija može biti manje delotvorna. Upotreba živih atenuisanih vakcina može imati rizik od infekcije i stoga je treba izbegavati (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Lekovi koji indukuju bradikardiju

Fingolimod je ispitivan u kombinaciji sa atenololom i diltiazemom. Kada je fingolimod korišćen sa atenololom u studiji interakcija na zdravim dobrovoljcima, dolazilo je do dodatnih 15% smanjenja vrednosti srčane frekvence kada je terapija fingolimodom započeta, što nije zabeleženo kod diltiazema. Terapiju lekom Gilenya ne treba započinjati kod pacijenata koji primaju beta blokatore, ili druge lekove koje mogu da smanje srčanu frekvencu, kao što su antiaritmici klase Ia i III, blokatori kalcijumskih kanala (kao što su ivabradin, verapamil ili diltiazem), digoksin, antiholinesterazni lekovi ili pilokarpin, zbog potencijalnih aditivnih dejstva na srčanu frekvencu (videti odeljke 4.4 i 4.8). Ako se kod takvih pacijenata razmatra terapija lekom Gilenya, treba potražiti savet kardiologa u vezi prelaska na lekove koji ne smanjuju srčanu frekvencu ili adekvatnog praćenja pri započinjanju terapije, preporučuje se praćenje bar tokom cele noći, u slučaju da ne može da se prekine primena lekova koji smanjuju srčanu frekvencu.

Farmakokinetičke interakcije drugih lekova sa fingolimodom

Fingolimod se uglavnom metabolize pomoću CYP4F2. Drugi enzimi, kao što je CYP3A4, takođe mogu da doprinesu njegovom metabolizmu, naročito u slučaju snažne indukcije CYP3A4. Ne očekuje se ni da će snažni inhibitori transportnih proteina uticati na raspodelu fingolimoda. Istovremeno davanje fingolimoda sa ketokonazolom dovelo je do 1,7 puta većeg izlaganja fingolimodu i fingolimod-fosfatu (PIK- površina ispod krive) inhibicijom CYP4F2. Treba biti oprezan sa lekovima koji mogu da inhibiraju CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, neki makrolidi kao što su klaritromicin ili telitromicin).

Istovremena primena karbamazepina 600 mg dva puta dnevno u ravnotežnom stanju i jednokratne doze fingolimoda 2 mg smanjila je vrednost PIK fingolimoda i njegovog metabolita za otprilike 40%. Drugi snažni induktori enzima CYP3A4, na primer rifampicin, fenobarbital, fenitoin, efavirenz i kantarion mogu smanjiti vrednost PIK fingolimoda i njegovog metabolita, bar do te mere. Budući da bi to potencijalno moglo narušiti efikasnost, potreban je oprez kod njihove istovremene primene. Istovremena primena sa kantarionom se, međutim, ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

Farmakokinetičke interakcije fingolimoda sa drugim lekovima

Malo je verovatno da će fingolimod imati interakciju sa lekovima koji se uglavnom eliminišu preko CYP450 enzima ili supstratima glavnih proteina nosača.

Istovremeno davanje fingolimoda sa ciklosporinom nije dovelo do promene u izloženosti ni ciklosporinu ni fingolimodu. Prema tome, ne očekuje se da će fingolimod menjati farmakokinetiku lekova koji su supstrati CYP3A4.

Istovremeno davanje fingolimoda sa oralnim kontraceptivima (etinilestradiol i levonorgestrel) nije dovelo do promene u izloženosti oralnim kontraceptivima. Nisu rađene studije interakcija sa oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestagene, ali se ne očekuje nikakvo dejstvo fingolimoda na izloženost ovim lekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/ kontracepcija kod žena

Pre započinjanja terapije lekom Gilenya, žene u reproduktivnom periodu treba da se posavetuju o mogućem ozbiljnom riziku po fetus i o potrebi za delotvornom kontracepcijom tokom terapije lekom Gilenya. S obzirom na to da je potrebno približno dva meseca da se po obustavi terapije fingolimod izluči iz organizma (videti odeljak 4.4), potencijalni rizik po fetus može da perzistira, pa i tokom ovog perioda treba koristiti kontracepciju.

Trudnoća

Pre započinjanja terapije kod žena u reproduktivnom periodu, neophodno je imati negativan rezultat testa na trudnoću. Dok je na terapiji, žena ne sme da zatrudni, pa se zato preporučuje aktivna kontracepcija. Ako žena zatrudni dok prima lek Gilenya, preporučuje se da se lek Gilenya obustavi.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost, uključujući i gubitak fetusa i oštećenja organa, posebno perzistentni *truncus arteriosus* i ventrikularni septalni defekt (videti odeljak 5.3). Takođe, poznato je da je jedan receptor na koji utiče fingolimod (sfingozin 1-fosfatni receptor) uključen u formiranje krvnih sudova tokom embriogeneze. Podaci o upotrebi fingolimoda kod trudnica su veoma ograničeni.

Nema podataka o dejstvu fingolimoda na porođaj.

Dojenje

Fingolimod se u mleku tretiranih životinja tokom laktacije izlučuje u koncentracijama koje su 2-3 puta veće od koncentracija u plazmi majke (videti odeljak 5.3). Zbog mogućih teških neželjenih reakcija kod odojčadi na fingolimod, žene koje primaju lek Gilenya ne smeju da doje.

Fertilitet

Podaci iz prekliničkih studija ne ukazuju da bi primena fingolimoda mogla da bude povezana sa povećanim rizikom od smanjenog fertiliteta (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Gilenya ima zanemarljivi ili nema nikakav uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Međutim, vrtoglavica ili pospanost mogu povremeno da se jave kada se započinje terapija lekom Gilenya. Kada se započinje terapija lekom Gilenya preporučuje se da se pacijent prati tokom perioda od 6 sati (videti odeljak 4.4, Bradiaritmija).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Populacija na kojoj je ispitivana bezbednost primene leka Gilenya je izvedena iz faze III dva placebo kontrolisana klinička ispitivanja i faze III jednog aktivno kontrolisanog kliničkog ispitivanja kod pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom. Ono uključuje ukupno 2431 pacijenta na leku Gilenya (0,5 mg ili 1,25 mg). Studija D2301 (FREEDOMS) bila je dvogodišnja placebo-kontrolisana klinička studija sa 854 pacijenata lečenih fingolimodom (placebo: 418). Studija D2309 (FREEDOMS II) bila je dvogodišnja placebo-kontrolisana klinička studija sa 728 pacijenata sa multiplom sklerozom lečenih fingolimodom (placebo: 355). U objedinjenim podacima iz ove dve studije najozbiljnije neželjene reakcije sa 0,5 mg leka Gilenya bile su infekcije, edem makule i tranzitorni atrioventrikularni blok na početku terapije. Najčešće

neželjene reakcije (incidenca $\geq 10\%$) sa 0,5 mg leka Gilenya bile su grip, sinuzitis, glavobolja, dijareja, bol u leđima, povišene vrednosti enzima jetre i kašalj. Najčešća neželjena reakcija prijavljena sa 0,5 mg leka Gilenya koja je dovela do prekida terapije bila je porast ALT (2,2%). Neželjene reakcije u studiji D2302 (TRANSFORMS), jednogodišnjoj studiji sa 849 pacijenata lečenih fingolimodom gde je kao poredbeni lek korišćen interferon beta-1a, bile su uglavnom slične onima zabeleženim u placebo-kontrolisanim kliničkim studijama, uzimajući u obzir različito trajanje studija.

Neželjene reakcije prijavljene sa 0,5 mg leka Gilenya u studijama D2301 (FREEDOMS) i D2309 (FREEDOMS II) prikazane su dole. Učestalosti su definisane prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Infekcije i infestacije

Veoma često:	Grip Sinuzitis
Često:	Infekcije herpes virusom Bronhitis <i>Tinea versicolor</i>
Povremeno:	Pneumonija
Nepoznato**:	Progresivna multifokalna leukopencefalopatija (PML), Kriptokokne infekcije

Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)

Često:	Bazocelularni karcinom
Retko***:	Limfom
Nepoznato***:	Kapošijev sarkom

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Često:	Limfopenija Leukopenija
Povremeno:	Trombocitopenija
Nepoznato***:	Periferni edem

Poremećaji imunskog sistema

Nepoznato***:	Reakcije hipersenzitivnosti, uključujući osip, urtikariju i angioedem na početku terapije
---------------	-------------------------------------------------------------------------------------------

Psihijatrijski poremećaji

Često:	Depresija
Povremeno:	Depresivno raspoloženje

Poremećaji nervnog sistema

Veoma često:	Glavobolja
Često:	Vrtoglavica Migrena
Retko*:	Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Poremećaji oka

Često:	Zamagljeni vid
Povremeno:	Edem makule

Kardiološki poremećaji

Često:	Bradikardija Atrioventrikularni blok
--------	-----------------------------------------

Veoma retko ***: Inverzija T-talasa

Vaskularni poremećaji

Često: Hipertenzija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Veoma često: Kašalj

Često: Dispnea

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma često: Dijareja

Povremeno***: Mučnina

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: Ekcem

Alopecija

Pruritus

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Veoma često: Bol u leđima

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Često: Astenija

Ispitivanja

Veoma često: Povišene vrednosti enzima (povišeni ALT, gama glutamil transferaza, aspartat transaminaza)

Često: Povišeni trigliceridi u krvi

Povremeno: Smanjeni broj neutrofila

* Nije zabeleženo u studijama FREEDOMS, FREEDOMS II i TRANSFORMS. Kategorija učestalosti zasniva se na procenjenoj izloženosti fingolimodu od približno 10000 pacijenata u svim kliničkim ispitivanjima.

** PML i kriptokokne infekcije (uključujući slučajeve kriptokoknog meningitisa) zabeležene su u postmarketinškom ispitivanju (videti odeljak 4.4)

*** Neželjene reakcije na lek iz spontanog prijavljivanja i literature

Opis odabranih neželjenih reakcija

Infekcije

U kliničkim studijama multiple skleroze ukupna stopa infekcija (65,1%) sa dozom od 0,5 mg bila je slična kao i za placebo. Međutim, infekcije donjih disajnih puteva, primarno bronhitis i u manjoj meri infekcija herpes virusom i pneumonija bile su češće kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom Gilenya.

Neki slučajevi diseminovane infekcije herpesom, uključujući i smrtne slučajeve, zabeleženi su čak i sa dozom od 0,5 mg.

Nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su slučajevi oportunističkih infekcija virusnim (npr. virusom *varicella-zoster* [VZV], virusom *John Cunningham* [JCV] koji uzrokuje progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju, herpes simpleks virusom [HSV]), gljivičnim (npr. kriptokokama, uključujući kriptokokni meningitis) ili bakterijskim (npr. atipičnom mikobakterijom) patogenima (videti odeljak 4.4).

Edem makule

U kliničkim studijama multiple skleroze edem makule se javio kod 0,5% pacijenata lečenih preporučenom dozom od 0,5 mg i kod 1,1% pacijenata lečenih većom dozom od 1,25 mg. Većina ovih slučajeva javila se u prvih 3-4 meseca terapije. Neki pacijenti su se žalili na zamagljen vid ili oslabljenu oštrinu vida, a ostali

slučajevi su bili asimptomatski i dijagnoza je postavljena pri rutinskom oftalmološkom pregledu. Edem makule se po pravilu smanjivao, ili spontano povlačio po obustavi leka Gilenya. Rizik od recidiva po ponovnom izlaganju leku nije procenjivan.

Incidenca edema makule povećana je kod pacijenata sa multiplom sklerozom sa podacima o uveitisu u anamnezi (17% sa podacima o uveitisu u anamnezi vs. 0,6% bez podataka o uveitisu u anamnezi). Gilenya nije ispitivana kod pacijenata sa multiplom sklerozom i dijabetes melitusom, oboljenjem koje je povezano sa povećanim rizikom od edema makule (videti odeljak 4.4). U kliničkim studijama sa pacijentima sa bubrežnim transplantatom u koje su bili uključeni i pacijenti sa dijabetes melitusom, terapija fingolimodom od 2,5 mg i 5 mg dovela je do udvostručavanja incidence edema makule.

Bradikardija

Započinjanje terapije lekom Gilenya dovodi do prolaznog smanjenja srčane frekvence i može da bude povezano sa odlaganjem u atrioventrikularnom sprovođenju. U kliničkim studijama sa multiplom sklerozom maksimalno smanjenje srčane frekvence zabeleženo je u okviru 6 sati od započinjanja terapije, sa opadanjem srčane frekvence u proseku za 12-13 otkucaja u minuti kada se uzima 0,5 mg leka Gilenya. Srčana frekvencija ispod 40 otkucaja u minuti je retko zabeležena kod pacijenata koji su uzimali 0,5 mg leka Gilenya. Prosečna vrednost srčane frekvence se vratila na početne vrednosti u roku od mesec dana hronične terapije. Bradikardija je po pravilu bila asimptomatska, ali su neki pacijenti ipak imali blage do umerene simptome, uključujući hipotenziju, vrtoglavicu, zamor i/ili palpitacije, koji su nestajali tokom prvih 24 sata po uvođenju terapije (takode videti odeljke 4.4 i 5.1).

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, atrioventrikularni blok prvog stepena (produženi PR interval na EKG-u) otkriven je po uvođenju terapije kod 4,7% pacijenata koji su primali 0,5 mg fingolimoda, kod 2,8% pacijenata koji su primali intramuskularni interferon beta-1a i kod 1,6% pacijenata koji su primali placebo. Atrioventrikularni blok drugog stepena otkriven je kod manje od 0,2% pacijenata koji su primali 0,5 mg leka Gilenya. Nakon stavljanja leka u promet, zabeleženi su tokom 6 sati praćenja nakon prve doze leka Gilenya izolovani slučajevi prolaznog kompletnog AV bloka koji se spontano povukao. Pacijenti su se spontano oporavili. Poremećaji sprovodljivosti koji su praćeni i u kliničkim studijama i postmarketinški, bili su obično prolazni, asimptomatski i povlačili su se tokom prvih 24 sata od započinjanja terapije. Iako većini pacijenata nije bila potrebna medicinska intervencija, jedan pacijent koji je uzimao 0,5 mg leka Gilenya primio je izoprenalin za asimptomatski atrioventrikularni blok drugog stepena Mobitz I.

Nakon stavljanja leka u promet, u toku 24 sata od prve doze javili su se izolovani događaji sa odloženim početkom koji uključuju prolaznu asistolu i neobjašnjivu smrt. Ovim slučajevima doprinosi i istovremena primena drugih lekova i/ili prethodno postojeće oboljenje. Povezanost ovih događaja sa primenom leka Gilenya nije pouzdana.

Krvni pritisak

U kliničkim studijama multiple skleroze primena 0,5 mg leka Gilenya bila je povezana sa prosečnim povećanjem sistolnog krvnog pritiska od približno 3 mmHg i povećanjem dijastolnog krvnog pritiska od približno 1 mmHg, što se manifestovalo približno 1 mesec nakon početka terapije. Ovaj povećanje perzistiralo je u nastavku terapije. Hipertenzija je prijavljena kod 6,5% pacijenata koji su uzimali 0,5 mg fingolimoda i kod 3,3% onih koji su primali placebo. Nakon stavljanja leka u promet, prijavljivani su slučajevi hipertenzije u toku prvog meseca od započinjanja terapije i tokom prvog dana terapije, koji mogu zahtevati terapiju antihipertenzivnim lekovima ili prekid terapije lekom Gilenya (videti takode odeljak 4.4, Dejstva na krvni pritisak).

Funkcija jetre

Povećanje vrednosti enzima jetre zabeleženo je kod pacijenata sa multiplom sklerozom koji su bili na terapiji lekom Gilenya. U kliničkim studijama, od pacijenata koji su uzimali 0,5 mg leka Gilenya, 8,0% je imalo asimptomatsko povećanje ALT do vrednosti ≥ 3 puta više od ULN, a 1,8% je imalo ≥ 5 puta više od gornje ULN. Ponovno povećanje vrednosti transaminaza jetre javilo se pri ponovnom izlaganju kod nekih pacijenata, što potvrđuje povezanost sa ovim lekom. U kliničkim ispitivanjima, povećanja vrednosti transaminaza su se javljala u bilo koje vreme tokom lečenja, iako se većina javljala tokom prvih 12 meseci lečenja. Vrednosti ALT su se normalizovale u roku od približno 2 meseca po obustavi terapije lekom

Gilenya. Kod malog broja pacijenata (N=10 sa 1,25 mg, N=2 sa 0,5 mg) kod kojih su zabeležena povećanja vrednosti ALT \geq 5x ULN i kod kojih je terapija lekom Gilenya nastavljena, ove visoke vrednosti su se normalizovale u roku od približno 5 meseci (videti odeljak 4.4, Funkcija jetre).

Poremećaji nervnog sistema

U kliničkim ispitivanjima, kod pacijenata lečenih fingolimodom u većim dozama (1,25 mg ili 5,0 mg), javila su se retka neželjena dejstva na nivou nervnog sistema, uključujući ishemijske i hemoragijske moždane udare i atipične neurološke poremećaje kao što su događaji nalik akutnom diseminovanom encefalomijelitisu (ADEM).

Vaskularni poremećaji

Retki slučajevi periferne arterijske okluzivne bolesti zabeleženi su kod pacijenata lečenih većim dozama fingolimoda (1,25 mg).

Respiratorni sistem

Manja dozno zavisna smanjenja vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena (FEV₁) i difuzionog kapaciteta za ugljen-monoksid (DLCO) zabeleženi su kod terapije lekom Gilenya od prvog meseca, ali su kasnije stabilizovana. U 24. mesecu, smanjenje u odnosu na početne vrednosti u procentima predviđenog FEV₁ iznosilo je 2,7% za 0,5 mg fingolimoda i 1,2% za placebo, gde je ova razlika nestala po obustavi terapije. Za DLCO, smanjenje u 24. mesecu iznosilo je 3,3% za 0,5 mg fingolimoda i 2,7% za placebo.

Limfomi

Zabeleženi su slučajevi različitih tipova limfoma, u toku obe kliničke studije i tokom postmarketinških iskustava, uključujući jedan smrtni slučaj B ćelijskog limfoma pozitivnog na *Epstein-Barr* virus (EBV). Učestalost limfoma (B ćelija i T ćelija) bila je veća u kliničkim studijama nego što se očekivalo u opštoj populaciji.

Hemofagocitni sindrom

Veoma retki slučajevi hemofagocitnog sindroma (HFS) sa smrtnim ishodom zabeleženi su kod pacijenata lečenih fingolimodom u prisustvu infekcije. HFS je retko stanje za koje se smatra da je povezano sa infekcijama, imunosupresijom i raznim autoimunskim bolestima.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Zdravi dobrovoljci su dobro podnosili pojedinačne doze koje su do 80 puta veće od preporučene (0,5 mg). Pri dozi od 40 mg, 5 od 6 ispitanika prijavilo je blago stezanje u plućima ili nelagodnost koja je klinički odgovarala maloj reaktivnosti disajnih puteva.

Fingolimod može da izazove bradikardiju na početku terapije. Smanjenje srčane frekvence obično počinje u toku 1 sata od prve doze, i najizraženije je u toku 6 sati. Negativno hronotropno dejstvo leka Gilenya traje i nakon 6 sati i progresivno se smanjuje tokom narednih dana terapije (za detalje videti odeljak 4.4). Postoje

izveštaji o sporom atrioventrikularnom sprovođenju, sa izolovanim slučajevima prolaznog, kompletnog AV bloka koji se spontano povukao (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Ako predoziranje predstavlja prvo izlaganje leku Gilenya, važno je pratiti pacijenta sa kontinuiranim (*real time*) EKG-om i merenjem pulsa i krvnog pritiska na svakih sat vremena, najmanje tokom prvih 6 sati (videti odeljak 4.4).

Dodatno, ako je posle 6 sati srčana frekvenca < 45 otkucaja u minuti ili ako EKG 6 sati nakon prve doze pokazuje AV blok drugog ili višeg stepena, ili ako pokazuje QTc interval ≥ 500 milisekundi, nadroz treba produžiti bar tokom cele noći i dok se nalazi ne stabilizuju. Pojava AV bloka trećeg stepena u bilo kom trenutku takođe zahteva produžen nadzor, uključujući praćenje tokom cele noći.

Fingolimod ne može da se eliminiše iz organizma ni dijalizom, ni izmenom plazme.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Selektivni imunosupresivi

ATC šifra: L04AA27

Mehanizam delovanja

Fingolimod je modulator receptora sfingozin 1-fosfata. Fingolimod se metaboliše preko sfingozin kinaze u aktivni metabolit fingolimod fosfat. Fingolimod fosfat se u niskim nanomolarnim koncentracijama vezuje za sfingozin 1-fosfat (S1P) receptor 1 koji se nalazi na limfocitima i lako prolazi krvno-moždanu barijeru pa se vezuje za S1P receptor 1 koji se nalazi na nervnim ćelijama u centralnom nervnom sistemu (CNS). Delujući kao funkcionalni antagonist S1P receptora na limfocitima, fingolimod fosfat blokira sposobnost limfocita da napuste limfne noduse, izazivajući više redistribuciju, nego depleciju limfocita. Studije na životinjama su pokazale da redistribucija smanjuje infiltraciju patogenih limfocitnih ćelija, uključujući pro-infalatorne ćelije Th17 u CNS, gde bi bili uključeni u zapaljenje nerava i oštećenje nervnog tkiva. Studije na životinjama i *in vitro* eksperimenti ukazuju da fingolimod može da deluje i putem interakcije sa S1P receptorima na nervnim ćelijama.

Farmakodinamska dejstva

U roku od 4-6 sati posle prve doze 0,5 mg fingolimoda, broj limfocita se smanjuje na približno 75% početne vrednosti u perifernoj krvi. Sa nastavkom svakodnevnog doziranja, broj limfocita nastavlja da opada tokom perioda od dve nedelje, i dostiže minimalni broj od približno 500 ćelija/mikrolitar ili približno 30% početne vrednosti. Kod 18% pacijenata dostignut je minimalni broj ispod 200 ćelija/mikrolitar u bar jednom merenju. Hroničnim, svakodnevnom doziranjem održava se niski broj limfocita. Većina T i B limfocita redovno prolazi kroz limfoidne organe, i ove su ćelije uglavnom zahvaćene fingolimodom. Približno 15-20% T limfocita ima efektorski memorijski fenotip, i to su ćelije koje su važne u praćenju perifernog imuniteta. Budući da ova podgrupa limfocita tipično ne ide u limfoidne organe, na njih fingolimod ne deluje. Porast broja perifernih limfocita je očigledan u toku nekoliko dana po prestanku terapije fingolimodom, pa se vrednosti normalizuju obično u roku od jednog do dva meseca. Hronično davanje fingolimoda dovodi do blagog smanjenja broja neutrofila na približno 80% od početnih vrednosti. Fingolimod ne deluje na monocite.

Fingolimod izaziva prolazno smanjenje srčane frekvence i smanjeno atrioventrikularno sprovođenje na početku terapije (videti odeljke 4.4 i 4.8). Maksimalno smanjenje srčane frekvence se zapaža tokom 6 sati nakon uzimanju doze, a 70% negativnog hronotropnog dejstva postiže se prvog dana. Sa kontinuiranim uzimanjem ovog leka srčana frekvenca se vraća na početne vrednosti u toku mesec dana. Smanjenje srčane frekvence koje izaziva fingolimod može se neutralisati parenteralnom primenom atropina ili izoprenalina. Pokazalo se da i inhalacija salmeterola ima umereno pozitivno hronotropno dejstvo. Sa započinjanjem terapije fingolimodom dolazi do povećanja broja prevremenih kontrakcija pretkomora, ali nema povećane stope atrijskih fibrilacija/flatara, niti ventrikularne aritmije, niti ektopije. Terapija fingolimodom se ne

dovodi u vezu sa smanjenjem minutnog volumena. Fingolimod ne utiče na odgovor srca kontrolisanog autonomnim nervnim sistemom, uključujući i diurnalne varijacije srčane frekvence, kao ni na odgovor na fizički napor.

Terapija fingolimodom, pojedinačnim ili multiplim dozama od 0,5 mg i 1,25 mg tokom dve nedelje nije povezana sa merljivim porastom vazdušnog otpora merenog preko FEV₁ i stopom forsiranog ekspiratornog volumena (FEF) 25-75. Međutim, pojedinačne doze fingolimoda \geq 5 mg (10 puta veće od preporučene doze) povezuju se sa dozno zavisnim porastom otpora vazdušnih puteva. Terapija fingolimodom, multiplim dozama od 0,5 mg, 1,25 mg ili 5 mg nije povezana sa oštećenom oksigenacijom ili desaturacijom kiseonika pri fizičkom naporu ili sa pojačanim odgovorom disajnih puteva na metaholin. Ispitanici na terapiji fingolimodom imali su normalan bronhodilatatorni odgovor pri inhalaciji beta-agonista.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost leka Gilenya pokazana je u dve studije koje su procenjivale doze fingolimoda od 0,5 mg i 1,25 mg jednom dnevno kod pacijenata sa relapsirajućom-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS). Obe studije uključile su pacijente koji su imali \geq 2 relapsa u prethodne 2 godine ili \geq 1 relapsa tokom prethodne godine. Rezultat na proširenoj skali statusa invalidnosti (engl. *Expanded Disability Status Score* - EDSS) bio je između 0 i 5.5. Treće ispitivanje koje je bilo usmereno na istu populaciju pacijenata završeno je nakon registracije leka Gilenya.

Studija D2301 (FREEDOMS) bila je dvogodišnja, randomizovana, dvostruko slepa, placebo-kontrolisana studija faze III sa 1272 pacijenta (n=425 sa 0,5 mg, 429 sa 1,25 mg, 418 sa placebo). Medijana vrednosti početnih parametara bile su sledeće: starost 37 godina, trajanje bolesti 6,7 godina i skor EDSS 2,0. Dobijeni rezultati prikazani su u Tabeli 1. Nije bilo značajne razlike između doza od 0,5 mg i 1,25 mg ni kod jednog parametra.

Tabela 1: Studija D2301 (FREEDOMS): Glavni rezultati

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinički parametri		
Stopa relapsa na godišnjem nivou (primarni parametar)	0,18**	0,40
Procenat pacijenata koji su bez relapsa u 24. mesecu	70%**	46%
Proporcija sa tromesečnom potvrđenom progresijom invalidnosti †	17%	24%
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
MRI parametri		
Medijana (srednja vrednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tokom 24 meseca	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Medijana (srednja vrednost) broja lezija koje pojačano vezuju Gd u 24. mesecu	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Medijana (srednja vrednost) % promene zapremine mozga tokom 24 meseca	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progresija invalidnosti definisana kao povećanje u EDSS-u za 1 nivo koji je potvrđen posle 3 meseca ** p<0,001, * p<0,05 u poređenju sa placebo Sve analize kliničkih parametara zasnovane su na podacima namere lečenja (engl. <i>intent-to-treat</i>). Za analizu MRI su korišćeni podaci koji su mogli da se evaluiraju.		

Pacijenti koji su završili 24-mesečnu osnovnu FREEDOMS studiju, mogli su da se uključe u produženu dvostruko-slepu studiju (D2301E1) i da prime fingolimod. Ukupno je uključeno 920 pacijenata (n=331 nastavilo je sa dozom od 0,5 mg, 289 nastavilo je sa dozom od 1,25 mg, 155 je prešlo sa placebo na dozu 0,5 mg i 145 je prešlo sa placebo na dozu 1,25 mg). Nakon 12 meseci (mesec 36), 856 pacijenata (93%) je i dalje bilo uključeno.

Između 24. i 36. meseca, za pacijente koji su primali dozu fingolimoda 0,5 mg i koji su u osnovnoj studiji ostali na dozi 0,5 mg, stopa recidiva na godišnjem nivou (engl. *Annualise relapse rate- ARR*) bila je 0,17 (0,21 u osnovnoj studiji). Za pacijente koji su prešli sa placebo na dozu fingolimoda 0,5 mg ARR je bila 0,22 (0,42 u osnovnoj studiji).

Uporedivi rezultati su prikazani u ponovljivoj, dvogodišnjoj randomiziranoj, dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji faze III, ispitivanja fingolimoda sa 1083 pacijenta (n=358 na 0,5 mg, 370 na 1,25 mg, 355 na placebo) sa RRMS (D2309;FREEDOMS 2). Medijana vrednosti osnovnih karakteristika bile su: starost 41 godina, trajanje bolesti 8,9 godina, EDSS vrednost 2.5.

Tabela 2: Studija D2309 (FREEDOMS 2): Glavni rezultati

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinički parametri		
Stopa relapsa na godišnjem nivou (primarni parametar)	0,21**	0,40
Procenat pacijenata koji su bez relapsa u 24. mesecu	71,5%**	52,7%
Proporcija sa tromesečnom potvrđenom progresijom invalidnosti †	25%	29%
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,83 (0,61;1,12)	
MRI parametri		
Medijana (srednja vrednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tokom 24 meseci	0,0 (2,3)*	4,0 (8,9)
Medijana (srednja vrednost) broja lezija koje pojačano vezuju Gd u 24. mesecu	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Medijana (srednja vrednost) % promene zapremine mozga tokom 24 meseca	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progresija invalidnosti definisana kao povećanje u EDSS-u za 1 nivo koji je potvrđen posle 3 meseca ** p<0,001 u poređenju sa placebom		
Sve analize kliničkih parametara zasnovane su na podacima namere lečenja (engl. <i>intent-to-treat</i>). Za analizu MRI su korišćeni podaci koji su mogli da se evaluiraju.		

Studija D2302 (TRANSFORMS) bila je jednogodišnja, randomizovana, dvostruko-slepa, dvostruko maskirana studija faze III sa aktivnom kontrolom (interferon beta-1a), sa 1280 pacijenata (n=429 sa 0,5 mg, 420 sa 1,25 mg, 431 sa 30 mikrograma interferona beta-1a, datog intramuskularnom injekcijom jednom nedeljno). Medijana vrednosti početnih parametara bile su sledeće: starost 36 godina, trajanje bolesti 5,9 godina i skor EDSS 2.0. Dobijeni rezultati prikazani su u Tabeli 3. Nije bilo značajne razlike između doza od 0,5 mg i 1,25 mg ni kod jednog parametra studije.

Tabela 3: Studija D2302 (TRANSFORMS): Glavni rezultati

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta-1a, 30 mikrograma
Klinički parametri		
Stopa relapsa na godišnjem nivou (primarni parametar)	0,16**	0,33
Procenat pacijenata koji su bez relapsa u 12. mesecu	83%**	71%
Proporcija sa tromesečnom potvrđenom progresijom invalidnosti †	6%	8%
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,71 (0,42; 1,21)	
MRI parametri		
Medijana (srednja vrednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tokom 12 meseci	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)

Medijana (srednja vrednost) broj lezija koje pojačano vezuju Gd u 12. mesecu	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Medijana (srednja vrednost) % promene zapremine mozga tokom 12 meseci	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Progresija invalidnosti definisana kao povećanje u EDSS-u za 1 nivo koji je potvrđen posle 3 meseca * p<0,01, ** p<0,001, u poređenju sa interferonom beta-1a Sve analize kliničkih parametara zasnovane su na podacima namere lečenja (engl. <i>intent-to-treat</i>). Za analizu MRI su korišćeni podaci koji su mogli da se evaluiraju.		

Pacijenti koji su završili 12-mesečnu osnovnu TRANSFORMS studiju mogli su se uključiti u dvostruko-slepu produženu studiju (D2301E1) i da prime fingolimod. Ukupno je uključeno 1030 pacijenata, međutim 3 od ovih pacijenata nije primilo terapiju (n=356 je nastavilo sa dozom od 0,5mg, 330 je nastavilo sa dozom od 1,25mg, 167 je prešlo sa interferona beta-1a na dozu 0,5mg i 174 je prešlo sa interferona beta-1a na dozu 1,25 mg). Nakon 12 meseci (mesec 24), 882 pacijenta (86%) je i dalje bilo uključeno. Između 12 i 24 meseci, za pacijente koji su primali dozu fingolimoda 0,5 mg i koji su u osnovnoj studiji ostali na dozi 0,5 mg, vrednost ARR bila je 0,20 (0,19 u osnovnoj studiji). Za pacijente koji su prešli sa interferona beta-1a na dozu fingolimoda 0,5 mg, vrednost ARR je bila 0,33 (0,48 u osnovnoj studiji).

Ukupni rezultati studija D2301 i D2302 pokazali su konzistentno i statistički značajno smanjenje stopa relapsa na godišnjem nivou u poređenju sa poredbenim podgrupama definisanim prema polu, starosti, prethodnoj terapiji za multiplu sklerozu, aktivnosti bolesti ili nivou invalidnosti na početku.

Dalje analize podataka iz kliničkih studija pokazuju konzistentna terapijska dejstva u podgrupama pacijenata sa visoko aktivnom relapsirajućom-remitentnom multiplom sklerozom.

Evropska agencija za lekove (EMA) odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Gilenya u jednoj ili više pedijatrijskih podgrupa sa multiplom sklerozom (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj upotrebi).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetički podaci dobijeni su od zdravih dobrovoljaca, pacijenata sa transplantiranim bubregom i pacijenata sa multiplom sklerozom.

Za efikasnost leka odgovoran je farmakološki aktivni metabolit fingolimod fosfat.

Resorpcija

Fingolimod se resorbuje sporo (t_{max} je 12-16 sati) i ekstenzivno ($\geq 85\%$). Apsolutna oralna biološka raspoloživost iznosi 93% (95% interval pouzdanosti: 79-111%). Koncentracije u krvi u ravnotežnom stanju dostižu se u toku 1 do 2 meseca posle oralne primene jednom dnevno, a koncentracije u ravnotežnom stanju su približno 10 puta veće nego posle inicijalne doze.

Unos hrane ne menja vrednost C_{max} , niti izloženost (PIK) fingolimodu. C_{max} fingolimod fosfata neznatno je povećana za 34%, ali je vrednost PIK ostajala nepromenjena. Shodno tome, Gilenya se može uzimati nezavisno od obroka (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Distribucija fingolimoda u crvenim krvnim ćelijama je velika, a frakcija u krvnim ćelijama iznosi 86%. Fingolimod fosfat se manje preuzima u krvnim ćelijama, <17%. Fingolimod i fingolimod fosfat se u velikoj meri vezuju za proteine (>99%).

Fingolimod se u velikoj meri distribuira u telesnim tkivima sa volumenom distribucije od oko 1200±260 litara. Studija kod četiri zdrava ispitanika koji su jednokratno primili intravensku dozu radioaktivno-obeležnog analoga fingolimoda, pokazala je da fingolimod dospeva do mozga. U studiji sprovedenoj kod 13

muškaraca, pacijenata sa multiplom sklerozom koji su primili 0,5 mg dnevno leka Gilenya, prosečna količina fingolimoda (i fingolimod fosfata) u ejakulatu sperme, u ravnotežnom stanju, bila je približno 10000 puta niža nego kod oralno primenjene doze (0,5 mg).

Biotransformacija

Fingolimod se kod ljudi transformiše reverzibilnom stereoselektivnom fosforilacijom u farmakološki aktivni (S)-enantiomer fingolimod fosfata. Fingolimod se eliminiše oksidativnom biotransformacijom katalizovanom uglavnom putem CYP4F2 i moguće drugim izoenzimima, a zatim degradacijom sličnoj onoj kod masnih kiselina u inaktivne metabolite. Takođe je zabeleženo stvaranje farmakološki neaktivnih nepolarnih ceramidnih analoga fingolimoda. Glavni enzim uključen u metabolizam fingolimoda je delimično identifikovan i ovo može da bude ili CYP4F2 ili CYP3A4.

Po davanju pojedinačne oralne doze [¹⁴C] fingolimoda, glavne komponente povezane sa fingolimodom u krvi, procenjeno njihovim doprinosom vrednosti PIK do 34 dana posle doze ukupnih radioobeleženih komponenti, su sam fingolimod (23%), fingolimod fosfat (10%), i neaktivni metaboliti (M3 metabolit karboskilne kiseline (8%), M29 ceramidni metabolit (9%) i M30 ceramidni metabolit (7%).

Eliminacija

Klirens fingolimoda iz krvi iznosi 6,3±2,3 L/h, a prosečno prividno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) je 6-9 dana. Koncentracije fingolimoda i fingolimod fosfata paralelno opadaju u terminalnoj fazi dovodeći do sličnih vrednosti poluvremena eliminacije za oba.

Posle oralne primene, oko 81% doze se polako izlučuje urinom u vidu neaktivnih metabolita. Fingolimod i fingolimod fosfat se ne izlučuju neizmenjeni urinom, ali su glavne komponente u fecesu, kojim se izlučuje manje od 2,5% od svake doze. Posle 34 dana izluči se 89% primenjene doze.

Linearnost

Koncentracije fingolimoda i fingolimod fosfata povećavaju se na dozno proporcionalan način posle multiplih jednodnevnih doza od 0,5 mg ili 1,25 mg.

Karakteristike kod specifičnih grupa pacijenata

Farmakokinetika fingolimoda i fingolimod fosfata se ne razlikuje kod muškaraca i žena, kod pacijenata različitog etničkog porekla ili kod pacijenata sa blagim do teškim poremećajem bubrežne funkcije.

Kod ispitanika sa blagim, umerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh klase A, B i C), nije zabeležena promena u vrednosti C_{max} fingolimoda, ali je vrednost PIK fingolimoda bila povećana za 12%, 44%, odnosno 103%, tim redom. Kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh klase C), C_{max} fingolimod fosfata bila je smanjena za 22%, ali PIK nije bio znatnije izmenjen. Farmakokinetika fingolimod fosfata nije bila procenjivana kod pacijenata sa blagim do umerenim poremećajem funkcije jetre. Prividno poluvreme eliminacije fingolimoda je nepromenjeno kod ispitanika sa blagim poremećajem funkcije jetre, ali je produženo za oko 50% kod pacijenata sa umerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre.

Fingolimod se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh klase C) (videti odeljak 4.3). Fingolimod treba oprezno uvoditi kod pacijenata sa blagim do umerenim poremećajem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

Kliničko iskustvo i farmakokinetičke informacije kod pacijenata starosti iznad 65 godina su ograničeni. Lek Gilenya treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata starosti 65 godina i starijih (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Postoje ograničeni podaci iz studije sa pacijentima kojima su transplantirani bubrezi, koja je uključila 7 dece uzrasta iznad 11 godina (studija FTY720A0115). Poređenje ovih podataka sa onima kod odraslih zdravih dobrovoljaca je ograničene značajnosti i ne mogu se doneti validni zaključci u vezi sa farmakokinetičkim svojstvima fingolimoda kod dece.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički bezbednosni profil fingolimoda procenjivan je kod miševa, pacova, pasa i majmuna. Glavni ciljni organi bili su limfoidni sistem (limfopenija i limfoidna atrofija), pluća (povećana težina, hipertrofija glatkih mišića na bronho-alveolarnoj spojnici) i srce (negativno hronotropno dejstvo, povišeni krvni pritisak, perivaskularne promene i degeneracija miokarda) u nekoliko životinjskih vrsta; krvni sudovi (vaskulopatije) kod pacova u dvogodišnjoj studiji samo sa dozama od 0,15 mg/kg i većim, što predstavlja približno četvorostruko veću vrednost u odnosu na sistemsku izloženost kod ljudi (PIK) sa dnevnom dozom od 0,5 mg.

Nisu zabeleženi dokazi o karcinogenosti u dvogodišnjem biološkom testiranju kod pacova pri oralnim dozama do maksimalno tolerisane doze fingolimoda od 2,5 mg/kg, što predstavlja približno pedeset puta veću vrednost u odnosu na sistemsku izloženost kod ljudi (PIK) sa dnevnom dozom od 0,5 mg. Međutim, u jednoj dvogodišnjoj studiji na miševima, zabeležena je povećana incidenca malignog limfoma pri dozama od 0,25 mg/kg i većim, što predstavlja približno šestostruko veću vrednost u odnosu na sistemsku izloženost kod ljudi (PIK) sa dnevnom dozom od 0,5 mg.

U studijama na životinjama, fingolimod nije pokazao ni mutagenost, ni klastrogenost.

Fingolimod nije imao nikakva dejstva na broj ili pokretljivost spermatozoida ili na fertilitet mužjaka i ženki pacova pri najvećim testiranim dozama (10 mg/kg), što predstavlja približno 150 puta veću vrednost u odnosu na sistemsku izloženost kod ljudi (PIK) sa dnevnom dozom od 0,5 mg.

Fingolimod je imao teratogeno dejstvo kod pacova kada je davan u dozama od 0,1 mg/kg ili većim. Najčešće visceralne malformacije fetusa uključivale su perzistentni *truncus arteriosus* i ventrikularni septalni defekt. Teratogeni potencijal kod kunića nije mogao biti u celini procenjen, ali je povećan embrio-fetalni mortalitet zabeležen sa dozama od 1,5 mg/kg i većim, a smanjen broj fetusa koji mogu preživeti kao i retardacija fetalnog rasta zabeleženi su pri dozi od 5 mg/kg.

Kod pacova, preživljavanje mladunaca F1 generacije bilo je smanjeno u ranom postpartalnom periodu sa dozama koje nisu izazivale toksičnost kod majki. Međutim, terapije fingolimodom nije uticala na telesnu masu, razvoj, ponašanje i fertilitet generacije F1.

Fingolimod se izlučivao u mleku tretiranih ženki tokom laktacije. Fingolimod i njegovi metaboliti su prolazili kroz placentalnu barijeru skotnih kunića.

Procena rizika po životnu sredinu (engl. *Environmental Risk Assessment, ERA*)

Ne očekuje se rizik po životnu sredinu pri upotrebi leka Gilenya kod pacijenata sa relapsirajućom multiplom sklerozom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

Magnezijum-stearat;

Manitol.

Omotač (telo i kapa) kapsule:

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);

Titan-dioksid (E171);

Želatin.

Boja za štampu:

Šelak (E904);
Alkohol, dehidratirani;
Izopropil alkohol;
Butil alkohol;
Propilenglikol;
Voda, prečišćena;
Rastvor amonijaka;
Kalijum-hidroksid;
Gvožđe(III)-oksid, crni (E172);
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
Titan-dioksid (E171);
Dimetikon.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/aluminijum blister sa 14 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 28 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD),
Omladinskih Brigada 90A, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04987-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 16.05.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 26.07.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul 2017.