

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GİLOMİD 0,25 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Fingolimod hidroklorür0,28 mg (0,25 mg fingolimoda eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Beyaz veya beyazımsı toz içeren, kapak ve gövdesi opak fildişi renkli No.3 sert jelatin kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GİLOMİD, aşağıdaki yetişkin hasta grupları ve 10 yaş ve üstü pediyatrik hastalar için yüksek düzeyde aktif, nükseden düzelen multipl sklerozda tek hastalık modifiye edici tedavi olarak endikedir:

- En az bir hastalık modifiye edici tedavi ile tam ve yeterli bir tedaviye rağmen yüksek derecede aktif hastalığı olan hastalar (arınma dönemleri hakkındaki istisnalar ve bilgiler için bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).
- Bir yılda 2 ya da daha fazla relaps ve beyin MRG'sinde 1 ya da daha fazla Gadolinyum tutan lezyon veya yakın zamanda çekilmiş önceki bir MRG'ye kıyasla T2 lezyonda anlamlı bir artış ile tanımlanan şekilde ilerleyen relapsing remitting multipl skleroz hastaları.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, MS konusunda uzman bir doktor gözetiminde başlatılmalı ve devam ettirilmelidir.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde GİLOMİD'in önerilen dozu günde bir kez oral olarak alınabilen bir adet 0,5 mg kapsüldür.

Pediyatrik hastalarda (10 yaş ve üzeri), önerilen doz vücut ağırlığına bağlıdır:

- Vücut ağırlığı \leq 40 kg olan pediyatrik hastalar: günde bir kez oral olarak alınan 0,25 mg'lık bir kapsül.

- Vücut ağırlığı > 40 kg olan pediyatrik hastalar: günde bir kez oral olarak alınan 0,5 mg'lık bir kapsül.

0,25 mg'lık kapsüller ile başlayan ve ardından 40 kg'ın üzerinde stabil bir vücut ağırlığına ulaşan pediyatrik hastalar, 0,5 mg'lık kapsüle geçmelidir.

Günlük 0,25 mg'dan 0,5 mg'lık bir doza geçerken, tedavinin başlangıcında olduğu gibi aynı ilk doz izlemesinin tekrarlanması önerilir.

GİLOMİD yiyeceklerle birlikte veya olmaksızın alınabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Kapsüller kesinlikle açılmadan yutulmalıdır.

Tedaviye aşağıdakiler için ara verildiğinde tedaviye başlama ile aynı ilk doz takibi önerilir:

- Tedavinin ilk 2 haftası sırasında, tedaviye bir veya birkaç gün süreyle ara verilirse
- Tedavinin üçüncü ve dördüncü haftalarında tedaviye 7 günden uzun süreyle ara verilirse
- Bir aylık tedaviden sonra tedaviye 14 günden uzun süre ara verilirse

Eğer tedavi kesilmesinin süresi yukarıdaki sürelerden daha kısa ise, tedaviye planlandığı gibi bir sonraki doz alınarak devam edilebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Fingolimod, multipl skleroz pivotal çalışmalarında böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Klinik farmakoloji çalışmalarına göre, hafiften şiddetliye kadar böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Fingolimod şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemekle birlikte, bu hastalarda tedaviye başlarken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2)

Pediyatrik popülasyon:

Fingolimodun 10 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

10-12 yaş arası çocuklarla ilgili sınırlı veri mevcuttur (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1).

Geriyatrik popülasyon:

Fingolimod 65 yaş ve üzerindeki hastalarda etkililiği ve güvenliliği için yeterli veri bulunmadığından dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.
- İmmün yetmezlik sendromu
- İmmün sistemi baskılanmış hastalar da dahil olmak üzere fırsatçı enfeksiyon riski yüksek olan hastalar (halihazırda immünosupresif tedavi görmekte olan veya önceki tedaviden dolayı immün sistemi baskılanmış hastalar dahil)
- Şiddetli aktif enfeksiyonlar, aktif kronik enfeksiyonlar (hepatit, tüberküloz)
- Aktif maligniteler
- Şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh sınıf C)
- Son 6 ayda miyokardiyal infarktüs (MI), unstabil anjina pectoris, inme / geçici iskemik atak (TIA), dekompanse kalp yetmezliği (yatarak tedavi gerektiren) veya New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf III / IV kalp yetmezliği geçirmiş hastalar (bkz. bölüm 4.4)
- Sınıf Ia veya III anti-aritmik ilaçlarla tedavi gerektiren şiddetli kardiyak aritmisi olan hastalar (bkz. Bölüm 4.4).
- Kalp pili takmıyorlarsa, ikinci derece Mobitz tip II atriyoventriküler (AV) bloğu veya üçüncü derece AV bloğu veya hasta sinüs sendromu olan hastalar (bkz. Bölüm 4.4).
- Başlangıç QTc aralığı 500 ve üzeri milisaniye olan hastalar (bkz. Bölüm 4.4)
- Gebelik sırasında ve etkin kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bradikardi:

Fingolimod tedavisine başlanması, kalp atım hızında geçici bir düşüşe neden olabilir. Ayrıca geçici, kendiliğinden düzelen tam AV blok ile ilgili izole bildirimler de dahil olmak üzere antriyoventriküler iletim gecikmeleri ile de ilişkili olabilir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

İlk dozdan sonra kalp atım hızındaki düşüş bir saat içinde başlar ve 6 saat içinde maksimum seviyededir. Bu doz sonrası etki izleyen günlerde, genellikle daha hafif düzeyde olmakla birlikte devam eder ve genellikle takip eden haftalarda hafifler. Devam eden uygulama ile birlikte ortalama kalp atım hızı bir ay içinde tedavi başlangıcındaki değere doğru dönüş gösterir. Bununla birlikte münferit hastalar ilk ayın sonu itibariyle başlangıçtaki kalp atım hızına dönmeyebilir. İletim anormalliklerinin tipik olarak geçici ve asemptomatik olduğu görülmüştür. Genellikle tedavi gerektirmemiş ve tedavinin ilk 24 saati içinde düzelmişlerdir. Gerektiğinde, kalp atım hızında fingolimodun neden olduğu düşüş, atropin veya izoprenalinin parenteral dozları ile tersine çevrilebilir.

Tüm hastalarda, GİLOMİD’in ilk dozundan önce ve 6 saat sonrasında EKG ve kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Tüm hastalar, saat başı kalp atım hızı ve kan basıncı ölçümünü de içerecek şekilde bradikardi belirti ve bulguları açısından 6 saat süreyle

izlenmelidir. Bu 6 saatlik süre boyunca sürekli (gerçek zamanlı) EKG izlemi önerilmektedir.

İlk doz ile aynı önlemler, hastalar 0,25 mg'dan 0,5 mg günlük doza geçildiğinde önerilir.

İlk doz sonrası semptomatik bradikardinin ortaya çıkması durumunda uygun tedavi başlatılmalı ve semptomlar kayboluncaya kadar gözleme devam edilmelidir. Hasta ilk doz gözlemi sırasında farmakolojik bir girişime ihtiyaç duyarsa, bir tıp merkezinde gece boyunca gözlenmeli ve ilk doz gözlemi ikinci GİLOMİD dozunu aldıktan sonra da tekrar edilmelidir.

Eğer ilk dozun uygulanmasından itibaren 6. saatte kalp atım hızı, ilk dozdan sonraki en düşük değerinde ise (kalp üzerindeki maksimum farmakodinamik etkinin henüz ortaya çıkmamış olabileceğini düşündürür), kalp atım hızı yükselinceye kadar en az 2 saat boyunca gözlem süresi uzatılmalıdır.

Aşağıdaki durumlarda, söz konusu bulgu düzelene kadar ek gözlem (en az gece boyunca izlem) yapılmalı ve bulgular kaybolana kadar sürdürülmelidir:

- ilk dozdan 6 saat sonra kalp atım hızı; yetişkin hastalarda 45 bpm'in altında, 12 yaş ve üzeri çocuk hastalarda 55 bpm'in altında, 10 ila 12 yaş arası çocuk hastalarda 60 bpm'in altında ise
- ilk dozdan 6 saat sonra EKG'de yeni başlangıçlı ikinci derece veya daha yüksek AV (atriyoventriküler) bloğu tespit edilmişse
- ilk dozdan 6 saat sonra EKG 500 milisaniye ve üzeri QTc aralığı gösterirse
- Herhangi bir zamanda üçüncü derece AV bloğu gelişirse de gözlem süresi (en az gece boyu izlem) uzatılmalıdır.

Fingolimod ile tedavi edilen hastalarda çok nadir T dalgası inversiyonu bildirilmiştir. T dalgası inversiyonu söz konusu olduğunda doktor, bu duruma eşlik eden miyokard iskemisi işaret ve belirtileri olmadığından emin olmalıdır. Miyokard iskemisi şüphesi varsa bir kardiyoloğun tavsiyesi istenmelidir.

Ciddi ritim bozuklukları veya önemli bradikardi riski nedeniyle GİLOMİD sino-atriyal kalp bloğu olan, semptomatik bradikardi, tekrarlayan senkop veya kardiyak arrest öyküsü olan hastalarda veya önemli QT uzaması (QTc> 470 milisaniye [yetişkin kadın], QTc> 460 milisaniye [pediyatrik kız] veya > 450 milisaniye [yetişkin ve pediyatrik erkek]), kontrolsüz hipertansiyonu veya şiddetli uyku apnesi olan hastalarda kullanılmamalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 4.3). Bu gibi hastalarda GİLOMİD ile tedavi ancak beklenen faydalar potansiyel risklere ağır bastığı takdirde düşünülmelidir. Tedavi düşünülüyorsa, tedaviye başlanmadan önce en uygun izleme karar vermek için bir kardiyoloğun tavsiyesi alınmalıdır. Tedavinin başlatılması için en az bir gecede uzun süreli izleme önerilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.5).

Fingolimod, sınıf Ia (örn. Kinidin, disopiramid) veya sınıf III (örn. Amiodaron, sotalol) antiaritmik tıbbi ürünlerle tedavi gerektiren aritmili hastalarda çalışılmamıştır. Sınıf Ia ve sınıf

III antiaritmik tıbbi ürünler, bradikardili hastalarda *Torsades de Pointes* vakaları ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3).

Beta blokörler, kalp atım hızını düşüren kalsiyum kanal blokörleri (örn., verapamil veya diltiazem) ya da kalp atım hızını düşürme olasılığı olan diğer ilaçlar (örn., ivabradin, digoksin, antikolinesteratik ilaçlar veya pilokarpin) ile eşzamanlı tedavi görmekte olan hastalarda fingolimod ile deneyim sınırlıdır. Fingolimod tedavisine başlanması ayrıca kalp atım hızının yavaşlamasına da neden olduğundan (bkz. Bölüm 4.8) GİLOMİD ile bu ilaçların eşzamanlı kullanımını şiddetli bradikardiye veya kalp bloğuna neden olabilir. Kalp atım hızı üzerindeki potansiyel ilave etki nedeniyle, bu ilaçları kullanmakta olan hastalarda GİLOMİD tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Bu tür hastalarda ancak beklenen faydalar, potansiyel risklere ağır bastığında GİLOMİD tedavisi düşünülmelidir. Eğer tedavi düşünülüyorsa, tedaviye başlamadan önce kalp atım hızını düşürme özelliği olmayan ilaçlara geçerken bir kardiyoloğun görüşü alınmalıdır. Eğer kalp atım hızını düşürücü ilaçlar kesilemiyorsa, bir kardiyoloğa danışılması, tedavi başlangıcı için en az gece boyu süren uzatılmış gözlem önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Tedavinin Bırakılmasının Ardından Tekrar Başlatılması

Kalp hızı ve atriyoventriküler ileti üzerindeki etkiler, GİLOMİD tedavisinin başlamasından bu yana kesintinin süresine ve zamanına bağlı olarak GİLOMİD tedavisinin yeniden başlatılmasıyla tekrarlayabilir. Tedaviye aşağıdakiler için ara verildiğinde tedaviye başlama ile aynı ilk doz takibi önerilir:

- Tedavinin ilk 2 haftası sırasında, tedaviye bir veya birkaç gün süreyle ara verilirse
- Tedavinin üçüncü ve dördüncü haftalarında tedaviye 7 günden uzun süreyle ara verilirse
- Bir aylık tedaviden sonra tedaviye 14 günden uzun süre ara verilirse

Eğer tedavi kesilmesinin süresi yukarıdaki sürelerden daha kısa ise, tedaviye planlandığı gibi bir sonraki doz alınarak devam edilebilir.

QT aralığı:

Kararlı durumda, fingolimodun kronotropik etkisi halen mevcutken 1,25 veya 2,5 mg'lık çalışma dozlarına ilişkin kapsamlı bir QT aralığı çalışmasında, fingolimod tedavisi QTcI uzaması ile sonuçlanmış olup, %90 GA (güven aralığı)'nın üst sınırı ≤ 13 ms'dir. Fingolimod ve QTcI uzamasına ilişkin doz-yanıt veya maruziyet-yanıt ilişkisi mevcut değildir. Fingolimod tedavisi ile ilişkili olarak, mutlak veya başlangıca göre değişen QTcI aykırı değerlerinin insidansında artışa ilişkin tutarlı bir sinyal mevcut değildir.

Bu bulgunun klinikle ilişkisi bilinmemektedir. Multipl skleroz çalışmalarında, klinik olarak anlam taşıyan QTc aralığı uzaması gözlenmemiş olmakla birlikte klinik çalışmalara QT uzaması açısından risk taşıyan hastalar dahil edilmemiştir.

Örneğin hipokalemi veya konjenital QT uzaması gibi önemli risk faktörleri olan hastalarda QTc aralığını uzatan tıbbi ürünlerden kaçınmak en iyi yaklaşımdır.

Bağışıklık sistemini baskılayıcı etkiler:

Fingolimod, ölümlü sonuçlanabilen fırsatçı enfeksiyonlar da dahil olmak üzere hastaları enfeksiyon riskine açık hale getiren ve başta deride olmak üzere lenfomalar ve diğer maligniteler geliştirme riskini artıran bağışıklık sistemini baskılayıcı bir etkiye sahiptir. Hekimler hastaları, özellikle de eşzamanlı rahatsızlıkları veya önceki bir bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi gibi bilinen faktörleri olan hastaları dikkatle izlemelidir. Eğer bu riskten şüphe ediliyorsa, hekim tarafından tedavinin durdurulması olgu bazında değerlendirilmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 “Enfeksiyonlar” ve “Kutanöz neoplazmalar” ve Bölüm 4.8 “Lenfomalar”).

Enfeksiyonlar:

GİLOMİD’in temel bir farmakodinamik etkisi periferik lenfosit sayısında doza bağımlı olarak başlangıç değerlerinin %20-30 oranında azalmasıdır. Bu durum lenfositlerin geri dönüşümlü olarak lenfoit dokularda alıkonulmasından kaynaklanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

GİLOMİD ile tedavinin başlatılmasından önce, güncel bir tam kan sayımı (TKS) (son 6 ay içinde yapılmış) mevcut olmalıdır. Ayrıca tedavi sırasında periyodik olarak ve enfeksiyon belirtilerinin görülmesi durumunda da TKS değerlendirmelerinin yapılması önerilmektedir. Mutlak lenfosit sayımı $<0,2 \times 10^9/L$ değerinde doğrulanırsa, iyileşme görülene kadar tedavi kesilmelidir çünkü klinik çalışmalarda mutlak lenfosit sayımı $<0,2 \times 10^9/L$ olan hastalarda fingolimod tedavisi kesilmiőtir.

Ciddi aktif enfeksiyonu olan hastalarda bu sorun özölmeden GİLOMİD tedavisine başlangıç ertelenmelidir.

GİLOMİD’in immün sistem etkileri (bkz. Bölüm 5.1) fırsatçı enfeksiyonlar dahil olmak üzere enfeksiyon riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle tedavi sırasında enfeksiyon semptomları olan hastalarda etkili tanısıal ve terapötik stratejiler uygulanmalıdır. Ciddi olabilecek şüpheli bir enfeksiyonu olan bir hasta değerlendirilirken enfeksiyonların tedavisinde deneyimli bir hekime sevk göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi sırasında GİLOMİD alan hastalara enfeksiyon semptomlarını acilen hekimlerine bildirme talimatı verilmelidir.

Eğer hasta ciddi bir enfeksiyon geliőtirse GİLOMİD tedavisinin durdurulması düşünölmeli ve tedaviye yeniden başlamadan önce fayda-risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Tedavinin bırakılmasından sonra fingolimodun eliminasyonu 2 aya kadar sürebilir ve bu nedenle bu dönemde enfeksiyona karşı dikkatli olunmaya devam edilmelidir. Hastalara, fingolimod kesildikten sonra 2 aya kadar enfeksiyon belirtilerini bildirmeleri söylenmelidir.

Herpes Virüs Enfeksiyonları

Herpes simplex ve varicella zoster virüslerinin neden olduğu ciddi, hayatı tehdit eden ve bazen ölümcöl ensefalit, menenjit veya meningoensefalit vakaları, fingoliod ile tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya ıkmıőtir. Eğer herpes ensefaliti, menenjiti veya

meningoensefaliti ortaya çıkarsa, GİLOMİD tedavisi durdurulmalı ve ilgili enfeksiyon için uygun tedavi uygulanmalıdır.

Hastaların fingolimod tedavisinden önce varisella (suçiçeği) bağışıklıkları açısından değerlendirilmesi gerekir. Sağlık hizmetleri uzmanı tarafından doğrulanmış suçiçeği öyküsü olmayan veya suçiçeği aşısı ile tam bir aşılama kürünü belgelemeyen hastaların, GİLOMİD tedavisine başlamadan önce varisella zoster virüsüne (VZV) karşı antikor testine girmeleri önerilir. GİLOMİD ile tedavi başlatılmadan önce antikor açısından negatif hastalara VZV aşısı yapılmalı ve ardından fingolimod ile tedavinin başlatılması aşının tam etki göstermesini sağlamak için 1 ay ertelenmelidir.

Kriptokok menenjit

Pazarlama sonrasında, tedavi süresiyle ilişkisi bilinmemekle birlikte, yaklaşık 2-3 yıllık tedavi süresi sonrasında, bazıları ölümcül olan, kriptokok menenjiti (bir mantar enfeksiyonu) vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Kriptokok menenjiti ile uyumlu belirti ve semptomları (örn. konfüzyon, halüsinasyonlar ve/veya kişilik değişiklikleri gibi mental değişikliklerinin eşlik ettiği baş ağrısı) olan hastalar derhal tanısal değerlendirmeden geçmelidir. Kriptokok menenjiti tanısı konulduğu takdirde fingolimod tedavisine ara verilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Eğer fingolimod tedavisine yeniden başlanması gerekiyorsa multidisipliner bir konsültasyon yapılmalıdır (örn. enfeksiyon hastalıkları uzmanı).

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) pazarlama ruhsatından beri fingolimod tedavisi ile bildirilmektedir (bkz. Bölüm 4.8). PML ölümcül olabilecek ya da şiddetli maluliyet ile sonuçlanabilecek, John Cunningham virüsünün (JCV) neden olduğu fırsatçı bir enfeksiyondur. Geçmiş dönemde natalizumaba maruziyet olmaksızın, tedavi süresiyle ilişkisi bilinmemekle birlikte, yaklaşık 2-3 yıllık monoterapi sonrasında PML vakaları ortaya çıkmıştır. PML ile ilişkisi bilinen natalizumab ile daha önce tedavi görmüş hastalarda ilave PML vakaları ortaya çıkmıştır. PML sadece bir JCV enfeksiyonunun varlığında meydana gelebilir. JCV testi yapılırsa, lenfopeninin anti-JCV antikor testinin doğruluğu üzerindeki etkisinin fingolimod ile tedavi edilen hastalarda araştırılmadığı akılda bulundurulmalıdır. Ayrıca, negatif anti-JCV antikor testinin daha sonra olabilecek JCV enfeksiyonu olasılığını ekarte etmediğine de dikkat edilmelidir. Fingolimod ile tedavi başlatılmadan önce referans olarak bir başlangıç MRG'si çekilmelidir (genellikle 3 ay içinde). Rutin MRG sırasında (ulusal ve yerel önerilerle uyumlu olarak), hekimler PML'yi düşündüren lezyonlara dikkat etmelidir. MRG, PML açısından artmış risk taşıdığı düşünülen hastalarda artırılmış takip kapsamında dikkate alınabilir. PML'den şüphe edilirse, derhal tanı amaçlı MRG çekilmeli ve fingolimod ile tedavi PML ekarte edilene kadar askıya alınmalıdır.

İnsan Papilloma Virüsü Enfeksiyonları

Papilloma, displazi, siğiller ve HPV ile ilişkili kanseri içeren insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu, pazarlama sonrası ortamda fingolimod ile tedavi altında bildirilmiştir. Fingolimodun immünsüpresif özelliklerinden dolayı, HPV'ye karşı aşılama, aşılama önerileri dikkate alınarak fingolimod ile tedaviye başlamadan önce düşünülmelidir. Pap testi de dahil olmak üzere kanser taraması, bakım standardına göre önerilir.

Maküler ödem:

Fingolimod 0,5 mg ile tedavi edilen hastaların % 0,5'inde özellikle tedavinin ilk 3-4 ayında görme kusuru ile birlikte olan veya olmayan maküler ödem geliştiği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle tedavi başlatıldıktan sonraki 3-4. ayda oftalmolojik bir değerlendirme önerilmektedir. Hastalar GİLOMİD ile tedavi sırasında herhangi bir zamanda görme bozukluğu bildirirse, makülayı da içeren fundus değerlendirmesi yapılmalıdır.

Üveit öyküsü olan hastalar ve *diabetes mellitus*lu hastalar maküler ödem açısından yüksek risk taşımaktadır (bkz. Bölüm 4.8). GİLOMİD eşlik eden *diabetes mellitus*lu olan multipl skleroz hastalarında araştırılmamıştır. *Diabetes mellitus*lu veya üveit öyküsü olan hastaların GİLOMİD tedavisine başlamadan önce oftalmolojik bir değerlendirmeden geçmeleri ve GİLOMİD tedavisi sırasında takip değerlendirmeleri yaptırmaları önerilmektedir.

Maküler ödemi olan hastalarda fingolimod tedavisine devam edilmesi araştırılmamıştır. Eğer hastada maküler ödem gelişirse GİLOMİD tedavisine devam edilmemesi önerilir. GİLOMİD tedavisinin bırakılıp bırakılmamasına ilişkin bir karar, bireysel olarak hastaya potansiyel faydaları ve riskleri dikkate alınarak verilmelidir.

Karaciğer hasarı:

Fingolimod ile tedavi edilen multipl sklerozlu hastalarda başta alanin aminotransferaz (ALT) olmak üzere ve ayrıca gamma glutamil transferaz (GGT) ve aspartat transaminaz (AST) değerlerini de içeren hepatik enzimlerde artış bildirilmiştir. Karaciğer nakli gerektiren bazı akut karaciğer yetmezliği vakaları ve klinik olarak önemli karaciğer hasarı da bildirilmiştir. Belirgin şekilde yükselmiş serum hepatik enzimleri ve yükselmiş total bilirubin dahil olmak üzere karaciğer hasarı belirtileri, ilk dozdan on gün sonra ortaya çıkmış ve ayrıca uzun süreli kullanımdan sonra da bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda, plasebo alan hastaların %1,9'u karşısında fingolimod 0,5 mg ile tedavi edilen hastaların %8'inde ALT normal üst sınırın (NÜS) 3 katı veya daha fazla artış meydana geldiği saptanmıştır. Fingolimod tedavisindeki hastaların %1,8'inde ve plasebo kullanan hastaların %0,9'unda NÜS'ün 5 katı artışlar meydana gelmiştir. Klinik çalışmalarda, artış NÜS'ün 5 katını geçtiğinde fingolimod tedavisi bırakılmıştır. Bazı hastalarda tekrar maruziyet durumunda ALT değerinde artışlar nüksetmiş olup, bu durum fingolimodla ilişkiyi desteklemektedir. Klinik çalışmalarda transaminaz yükselmeleri tedavi sırasında herhangi bir zamanda meydana gelmiş ancak artışların çoğu ilk 12 ay içinde görülmüştür. Serum transaminaz düzeyleri fingolimod bırakıldıktan sonra yaklaşık 2 ay içinde normale dönmüştür.

Fingolimod daha önceden şiddetli hepatik hasarı olan (Child-Pugh sınıf C) hastalarda araştırılmamış olup, bu hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Fingolimodun immünosupresif özelliklerinden dolayı, aktif viral hepatiti olan hastalarda tedavinin başlatılması iyileşme görülene kadar ertelenmelidir.

GİLOMİD tedavisi başlatılmadan önce güncel (son 6 ay içinde yapılmış) transaminaz ve bilirubin düzeyleri mevcut olmalıdır. Herhangi bir klinik semptom yoksa, karaciğer

transaminazları tedavinin 1, 3, 6, 9 ve 12. ayında ve sonrasında periyodik olarak takip edilmelidir. Klinik semptomların yokluğunda, karaciğer transaminazları serum bilirubinde artış olmaksızın NÜS'nin 3 katından fazla ancak 5 katından azsa, daha fazla artış olup olmadığını belirlemek ve karaciğer disfonksiyonunun alternatif bir etiyolojisinin olup olmadığını anlamak için serum bilirubin ve alkalın fosfataz (ALP) ölçümü dahil olmak üzere daha sık izlem yapılmalıdır. Karaciğer transaminazları NÜS'nin en az 5 katı ise veya serum bilirubindeki herhangi bir artışla birlikte NÜS'nin en az 3 katı ise, GİLOMİD kesilmelidir. Karaciğer izlemine devam edilmelidir. Serum seviyeleri normale dönerse (karaciğer fonksiyon bozukluğunun alternatif bir nedeninin keşfedilmesi dahil), hastanın dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesine dayalı olarak GİLOMİD yeniden başlatılabilir.

Açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı, yorgunluk, anoreksi veya sarılık ve/veya koyu renk idrar gibi hepatik fonksiyon bozukluğunu düşündüren semptomlar gelişen hastalarda karaciğer enzimleri kontrol edilmeli ve önemli düzeyde bir karaciğer hasarının doğrulanması durumunda GİLOMİD bırakılmalıdır (örneğin NÜS'ün 5 katından fazla karaciğer transaminaz düzeyleri ve/veya serum bilirubin artışları). Tedavinin tekrar başlatılması karaciğer hasarına ilişkin başka bir nedenin belirlenip belirlenmemesine ve karaciğer fonksiyon bozukluğu nüksü açısından risklere karşı tedaviyi tekrar başlatmanın hastaya sunacağı faydalara bağlı olacaktır.

Daha önce karaciğer hastalığı olan hastaların GİLOMİD kullanırken karaciğer fonksiyon testlerinde artış gelişmesi açısından artmış bir risk taşıdığını gösteren herhangi bir veri mevcut olmasa da, GİLOMİD önemli karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda kullanılırken dikkat gösterilmelidir.

Serolojik testle etkileşim:

Fingolimod ikincil lenfoid organlarda redistribüsyon nedeniyle kan lenfosit sayısını azalttığından, fingolimod ile tedavi edilen bir hastanın lenfosit alt küme durumunu değerlendirmek için periferik kan lenfosit sayımları kullanılamaz. Dolaşımda mononükleer hücrelerin değerlendirmesini gerektiren laboratuvar testleri dolaşımdaki lenfositlerin sayısındaki azalma nedeniyle daha büyük kan hacimleri gerektirmektedir.

Kan basıncı etkileri:

İlaçla kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalar pazarlama öncesi klinik çalışmalarda hariç tutulmuş olup, kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastaların fingolimod ile tedavi edilmesi durumunda özel dikkat önerilmektedir.

MS klinik çalışmalarında, fingolimod 0,5 mg ile tedavi edilen hastalar sistolik basınçta yaklaşık 3 mmHg ve diyastolik basınçta yaklaşık 1 mmHg'lik bir artış yaşamış olup, bunlar ilk kez tedavi başlatıldıktan yaklaşık 1 ay sonra tespit edilmiş ve tedavi süresince kalıcı olmuştur. İki yıllık plasebo kontrollü çalışmada, hipertansiyon fingolimod 0,5 mg kullanan hastaların %6,5'inde, plasebo kullanan hastaların ise %3,3'ünde advers olay olarak bildirilmiştir. Bu nedenle kan basıncı GİLOMİD ile tedavi sırasında düzenli olarak takip edilmelidir.

Respiratuvar etkiler:

Fingolimod tedavisi ile, karbonmonoksit için akciğer difüzyon kapasitesi ve zorlu ekspiratuvar hacim (FEV₁) değerlerinde 1. ayda başlayan ve sonrasında stabil olan minör, doza bağımlı azalmalar görülmüştür. GİLOMİD şiddetli solunum hastalığı, pulmoner fibrozisi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu:

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası ortamda 0,5 mg dozda seyrek geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu (PRES) vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bildirilen semptomlar ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, değişken mental durum, görme bozuklukları ve nöbeti içermiştir. Geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu (PRES) semptomları genellikle geri dönüşümlü olmakla birlikte, iskemik inme veya serebral hemorajiye dönüşebilir. Tanı ve tedavide bir gecikme kalıcı nörolojik sekele yol açabilir. Eğer PRES sendromundan şüphe edilirse, GİLOMİD bırakılmalıdır.

İmmünosupresif veya immünomodülatör tedavilerle önceki tedavi:

Hastalar teriflunomid, dimetil fumarat veya alemtuzumab tedavilerinden fingolimod tedavisine geçirildiğinde fingolimodun etkililiği ve güvenliliğinin değerlendirildiği çalışmalar mevcut değildir. Hastalar bir başka hastalık modifiye edici tedaviden fingolimoda geçirildiğinde, hastalık reaktivasyonu riskini en aza indirirken ilave immün etkiden kaçınmak için diğer tedavinin yarılanma ömrü ve etki mekanizması dikkate alınmalıdır. Önceki tedavinin immün etkilerinin (örn. sitopeni) düzeldiğinden emin olmak için GİLOMİD başlatılmadan önce bir tam kan sayımı önerilmektedir.

Hastalar genellikle interferon veya glatiramer asetatın GİLOMİD tedavisine doğrudan geçebilir.

Dimetil fumarat için arınma dönemi, GİLOMİD tedavisi başlatılmadan önce tam kan sayımının düzelmesi için yeterli olmalıdır.

Natalizumabın uzun yarılanma ömrü nedeniyle, eliminasyon genellikle tedavinin kesilmesini takiben 2-3 aya kadar sürer. Teriflunomid de plazmadan yavaş elimine olur. Hızlandırılmış eliminasyon prosedürü yokluğunda teriflunomidin plazmadan klirensi birkaç ay ila 2 yıl alabilir. Teriflunomid kısa ürün bilgisinde tanımlandığı şekilde hızlandırılmış bir eliminasyon prosedürü önerilmektedir ya da alternatif olarak arınma periyodu 3,5 aydan daha kısa olmamalıdır. Hastalar natalizumab veya teriflunomidten fingolimoda geçirildiğinde, potansiyel eşzamanlı immün etkilere dikkat edilmelidir.

Alemtuzumab yoğun ve uzun süren immünosupresif etkilere sahiptir. Bu etkilerin gerçek süresi bilinmediğinden, alemtuzumab sonrasında GİLOMİD tedavisinin başlatılması, bu tedavinin faydaları net bir şekilde hasta için risklere ağır basmadığı sürece önerilmemektedir.

Kortikosteroidlerle eşzamanlı uzun süre tedavi kullanma kararı dikkatle değerlendirildikten sonra alınmalıdır.

Potent CYP450 indükleyicileri ile eşzamanlı uygulama:

Fingolimodun potent CYP450 indükleyicileri ile kombinasyonu dikkatle kullanılmalıdır. Sarı kantaron ile eşzamanlı uygulama önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Maligniteler

Kutanöz maligniteler

Fingolimod kullanan hastalarda bazal hücreli karsinom (BCC) ve malign melanom, skuamöz hücreli karsinom, Kaposi sarkomu ve Merkel hücreli karsinomu içeren diğer kutanöz neoplazmalar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Deri lezyonlarına karşı dikkatli olunması gerekir ve tedaviye başlanırken ve sonrasında klinik muhakeme göz önünde bulundurularak 6 ila 12 ayda bir derinin medikal değerlendirmesi önerilir. Şüpheli lezyonların tespit edilmesi halinde hasta bir dermatoloğa sevk edilmelidir.

Malign deri oluşumları yönünde potansiyel bir risk bulunduğundan, fingolimod ile tedavi edilen hastalar korunmasız bir şekilde güneşe maruz kalmaya karşı uyarılmalıdır. Bu hastalar UV-B radyasyon veya PUVA-fotokemoterapi ile eş zamanlı fototerapi almamalıdır.

Lenfomalar

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrasında lenfoma vakaları olmuştur (bkz. Bölüm 4.8). Bildirilen vakalar, doğası gereği heterojendir, esas olarak B hücresi ve T hücresi lenfomaları dahil olmak üzere Hodgkin dışı lenfoma idi. Kutanöz T hücreli lenfoma (mikozis fungoides) vakaları gözlemlenmiştir. Ölümcül bir Epstein-Barr virüsü (EBV) pozitif B hücreli lenfoma vakası da gözlemlenmiştir. Lenfomadan şüpheleniliyorsa, GİLOMİD kesilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

Fetusla ilişkili risk sebebiyle fingolimod, gebelik sırasında ve etkin kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir. Tedaviye başlanmadan önce çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, fetusa olan bu risk hakkında bilgilendirilmeli, gebelik testi negatif olmalı, tedavi sırasında ve tedavi sonlandırıldıktan sonra 2 ay süreyle etkin kontrasepsiyon kullanmalıdırlar (bkz. Bölüm 4.3, 4.6 ve Hekim Bilgilendirme Paketi materyalindeki bilgi).

Tümeaktif lezyonlar

Pazarlama sonrası uygulamalarda MS relapsı ile ilişkili az sayıda tümeaktif lezyonlar bildirilmiştir. Şiddetli relaps vakalarında, tümeaktif lezyonları dışlamak için manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapılmalıdır. GİLOMİD tedavisinin sonlandırılması, vaka bazlı, bireysel yarar ve riskler göz önünde bulundurularak hekim tarafından değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Fingolimodun sonlandırılmasından sonra hastalık aktivitesinin geri dönüşü (rebound)

Pazarlama sonrası uygulamalarda, fingolimod kullanımını bırakan bazı az sayıda hastada, hastalıkta şiddetli alevlenme gözlemlenmiştir. Bu genellikle fingolimodun sonlandırılmasından sonraki 12 hafta içerisinde meydana gelmiştir. Fakat fingolimodun sonlandırılmasından sonra 24 haftaya kadar da bildirim alınmıştır. Bu sebeple fingolimod tedavisi sonlandırılırken

dikkatli olunmalıdır. Eğer fmgolimodun sonlandırılması gerekliyse, hastalık aktivitesinin son derece yüksek bir biçimde yinelenme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır ve hastalar ilgili belirtiler ve semptomlar ve uygun tedavinin başlatılması açısından izlenmelidir (bkz. “Tedavinin durdurulması”).

Tedavinin durdurulması

Fmgolimod ile tedaviyi durdurmaya yönelik bir karar alındığında, yarılanma ömrüne dayanarak fmgolimodun dolaşımından temizlenmesi için 6 haftalık tedavisiz bir aralık gereklidir (bkz. Bölüm 5.2). Bazı hastalarda tamamen iyileşmenin daha uzun sürebilmesine rağmen, çoğu hastada lenfosit sayısı tipik olarak tedavinin durdurulmasının 1-2 ayı içinde normal aralığına dönmektedir (bkz. Bölüm 5.1). Bu süre içerisinde diğer tedavilere başlanması fmgolimoda eşzamanlı bir maruziyetle sonuçlanacaktır. GİLOMİD’in bırakılmasından hemen sonra immünosupresanların kullanımı immün sistem üzerinde ilave bir etkiye yol açabilir, bu nedenle de dikkat gösterilmelidir.

Rebound riskinden dolayı (bkz. “Fmgolimodun sonlandırılmasından sonra hastalık aktivitesinin geri dönüşü (rebound)” fmgolimod tedavisinin sonlandırılması durumunda dikkatli olunması gerekir. GİLOMİD tedavisinin bırakılması gerekli görülüyorsa, bu süre boyunca hastalar olası rebound ile ilgili belirtileri için izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalardaki güvenlik profili yetişkinlerdekine benzerdir ve bu nedenle yetişkinler için uyarılar ve önlemler pediyatrik hastalar için de geçerlidir.

Özellikle GİLOMİD’i pediyatrik hastalara reçete ederken aşağıdakilere dikkat edilmelidir:

- İlk doz sırasında önlemlere uyulmalıdır (yukarıdaki "Bradikaritmi" bölümüne bakın). İlk doz ile aynı önlemler, hastalar 0,25 mg’dan 0,5 mg günlük doza geçildiğinde önerilir.
- Kontrollü pediatrik çalışma D2311’de, fmgolimod ile tedavi edilen hastalarda interferon beta-1a ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha yüksek bir insidansla nöbet, anksiyete, depresif ruh hali ve depresyon vakaları bildirilmiştir. Bu alt grup popülasyonunda dikkatli olunması gerekir (bkz. Bölüm 4.8 "Pediyatrik popülasyon").
- Fmgolimod kullanan pediyatrik hastalarda hafif izole bilirubin artışları kaydedilmiştir.
- Pediyatrik hastaların GİLOMİD tedavisine başlamadan önce tüm aşuları mevcut aşılama kılavuzlarına uygun olarak tamamlamaları önerilir (yukarıdaki "Enfeksiyonlar" bölümüne bakın).
- 10-12 yaş arası, 40 kg’ın altındaki veya Tanner aşamasında <2 olan çocuklarda çok sınırlı veri mevcuttur (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Klinik çalışmadan elde edilen çok sınırlı bilgi nedeniyle bu alt gruplarda dikkatli olunması gerekmektedir.
- Pediyatrik popülasyonda uzun vadeli güvenilirlik verileri mevcut değildir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Anti-neoplastik, immünosupresif veya immün düzenleyici tedaviler

Anti-neoplastik, immünosupresif veya immün düzenleyici tedaviler ilave immün sistem etkilerini artırma riski nedeniyle eşzamanlı olarak dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

Hastalar natalizumab, teriflunomide veya mitoksantron gibi immün etkileri olan uzun etkili tedavilerden geçirilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Multipl skleroz klinik çalışmalarında, kısa bir kortikosteroid kürünün eşzamanlı olarak uygulanması, artmış enfeksiyon oranı ile ilişkili değildir.

Aşı

GİLOMİD ile tedavi sırasında ve sonrasında iki aya kadar aşılama daha az etkili olabilir. Canlı attenüe aşıların kullanılması enfeksiyon riski taşıyabileceğinden, bu durumdan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Bradikardiyi indükleyen maddeler

Fingolimod, atenolol ve diltiazem ile kombinasyon halinde araştırılmıştır. Fingolimod sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir etkileşim çalışmasında atenolol ile birlikte kullanıldığında, fingolimod tedavisinin başlangıcında kalp hızında %15 ilave azalma meydana gelmiş olup, bu, diltiazem ile görülmeyen bir etkidir. Kalp hızı üzerindeki potansiyel ilave etkilerden dolayı beta blokörleri veya kalp hızını azaltabilecek sınıf Ia ve III antiaritmikler, kalsiyum kanalı blokörleri (verapamil veya diltiazem gibi), ivabradin, digoksin, antikolinesteratik ajanlar veya pilokarpin gibi diğer maddeleri kullanan hastalarda fingolimod ile tedavi başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Bu tip hastalarda fingolimod ile tedavi dikkate alınır, kalp hızını düşürmeyen tıbbi ürünlere geçiş konusunda bir kardiyologla konuşulmalı veya kalp hızını düşüren ilaç durdurulamazsa tedavinin başlangıcında uygun takip, en azından bir gecelik takip önerilmektedir.

Diğer maddelerin fingolimod üzerindeki farmakokinetik etkileri

Fingolimod başlıca CYP4F2 ile metabolize edilir. CYP3A4 gibi diğer enzimler de, özellikle güçlü CYP3A4 indüksiyonu durumunda metabolizmasına katkıda bulunabilir. Taşıyıcı proteinlerin güçlü inhibitörlerinin fingolimoda dispozisyonunu etkilemesi beklenmemektedir. Fingolimodun ketokonazol ile eşzamanlı olarak uygulanması CYP4F2 inhibisyonu ile fingolimod ve fingolimod fosfat maruziyetinde (EAA) 1,7 katlık bir artışla sonuçlanmıştır. CYP3A4'ü inhibe eden maddelerle (proteaz inhibitörleri, azol anti-fungalleri, klaritsomisin veya telitromisin gibi bazı makrolidler) dikkat gösterilmelidir.

Kararlı durumda günde iki kez 600 mg karbamazepin ve tek bir doz fingolimod 2 mg'ın eşzamanlı olarak uygulanması fingolimodun ve metabolitinin EAA değerini yaklaşık %40 azaltmıştır. Rifampisin, fenobarbital, fenitoin, efavirenz ve St. John's wort (sarı kantaron) gibi diğer güçlü CYP3A4 enzim indükleyicileri fingolimod ve metabolitinin EAA değerini en azından bu boyutta azaltabilir. Bu potansiyel olarak etkililiği bozabileceğinden, eşzamanlı

olarak uygulanmasında dikkat gösterilmelidir. Öte yandan sarı kantaron ile eşzamanlı uygulama önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Fingolimodun diğer maddeler üzerindeki farmakokinetik etkileri

Fingolimodun başlıca CYP450 enzimleri ile veya başlıca taşıyıcı proteinlerin substratları ile metabolizması etkilenen maddelerle etkileşime girmesi olası değildir.

Fingolimodun siklosporin ile eşzamanlı olarak uygulanması siklosporin veya fingolimod maruziyetinde bir değişikliğe yol açmamıştır. Bu nedenle, fingolimodun CYP3A4 substratları olan tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini değiştirmesi beklenmemektedir.

Fingolimodun oral kontraseptifler (etinilöstradiol ve levonorgestrel) ile eşzamanlı olarak uygulanması ile oral kontraseptif maruziyetinde herhangi bir değişiklik görülmemektedir. Diğer progestajenleri içeren oral kontraseptifler ile etkileşim çalışması yapılmamıştır, ancak fingolimodun maruziyeti üzerinde bir etki gösterecekleri beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Etkin kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda fingolimod kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Bu sebeple, tedavinin başlatılmasından önce çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda bir negatif bir gebelik test sonucu mevcut olmalıdır ve fetüse gelebilecek ciddi risk hakkında hastalara danışmanlık sağlanmalıdır. Tedavinin sonlandırılmasından sonra fingolimodun vücuttan elimine olmasının yaklaşık 2 ay sürmesi sebebiyle, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında ve GİLOMİD'in sonlandırılmasından sonra 2 ay süreyle etkin kontrasepsiyon yöntemleri kullanmalıdırlar (bkz. Bölüm 4.4).

Hekim Bilgilendirme Paketinde de bu spesifik önlemler hakkında bilgiler yer almaktadır. Kadın hastalara fingolimod reçete edilmeden önce ve tedavi sırasında bu önlemler uygulanmalıdır.

Gebelik planlandığı için fingolimod tedavisi sonlandırıldığında hastalık aktivitesinin olası geri dönüşü göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Gebelik dönemi

Pazarlama sonrası veriler gebelik sırasında fingolimod kullanımının majör konjenital malformasyon riskini, genel popülasyona kıyasla 2 kat artırdığını ortaya çıkarmıştır (%2-3-EUROCAT).

Aşağıda belirtilen majör malformasyonlar en sık bildirilenlerdir:

- Atriyal ve ventriküler septal defektler, Fallot tetralojisi gibi konjenital kalp hastalıkları
- Renal anormallikler
- Kas ve iskelet sistemi anormallikleri

Fingolimodun doğum sancısı ve doğum üzerine olan etkileri hakkında veri bulunmamaktadır.

Hayvan çalışmalarında fetal kayıp ve organ defektleri (bilhassa persistan trunkus arteriosus ve ventriküler septal defekt) dâhil olmak üzere üreme toksisitesi gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Ayrıca fingolimoddan etkilenen reseptörün (sfingozin-1-fosfat reseptörü) embriyogenez sırasında vasküler oluşuma dâhil olduğu bilinmektedir.

Sonuç olarak fingolimod gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Fingolimod kullanımı gebelik planlamasından 2 ay önce sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Eğer bir kadın tedavi sırasında gebe kalırsa, fingolimod sonlandırılmalıdır. Fetüse gelebilecek zarara ilişkin riskler hakkında hastalara danışmanlık sağlanmalı ve ultrasonografi yapılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Laktasyon döneminde fingolimod ile tedavi edilen hayvanlarda, fingolimod süte geçmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Emzirilen bebeklerde fingolimoddan kaynaklanan ciddi advers ilaç reaksiyonlarına ilişkin potansiyel risk nedeniyle, GİLOMİD kullanan kadınlar emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik öncesi çalışmalardan elde edilen veriler fingolimodun azalmış fertiliteye ilişkin artmış bir risk ile ilişkili olmayacağını düşündürmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GİLOMİD'in araç ve makine kullanımı üzerine bilinen etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

Ancak fingolimod ile tedavi başlatıldığında bazen baş dönmesi veya sersemlik görülebilir. GİLOMİD tedavisi başlatıldığında, hastaların 6 saatlik bir süre boyunca gözlenmeleri önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4, Bradikardi).

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda raporlanan ve spontan vaka raporları veya literatür vakaları yoluyla pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers reaksiyonlar aşağıda gösterilmiştir.

0,5 mg dozda en sık görülen yan etkiler (insidans \geq % 10) baş ağrısı (% 24,5), hepatik enzim artışı (% 15,2), ishal (% 12,6), öksürük (% 12,3), grip (% 11,4), sinüzit (% 10,9) ve sırt ağrısıdır (% 10).

İstenmeyen etkiler MedDRA sistem organ sınıfına göre listelidir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila 1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1.000 ila <1/100); seyrek (\geq 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000); bilinmeyen (eldeki veriler ile bilinmeyen).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın:	İnfluenza, sinüzit
Yaygın:	Bronşit, herpes viral enfeksiyonları, tinea versicolor
Yaygın olmayan:	Pnömoni
Bilinmiyor:	Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)**, kriptokok enfeksiyonları**

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)

Yaygın:	Bazal hücreli karsinom
Yaygın olmayan:	Malign melanom*****
Seyrek:	Lenfoma***, yassı hücreli karsinom*****
Çok seyrek:	Kaposi sarkomu*****
Bilinmiyor:	Merkel hücreli karsinom***

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın:	Lökopeni, lenfopeni
Yaygın olmayan:	Trombositopeni
Bilinmiyor:	Periferik ödem***, otoimmün hemolitik anemi ***

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor:	Tedavinin başlangıcında döküntü, ürtiker ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları***
-------------	--

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın:	Depresyon
Yaygın olmayan:	Depresyonda olma hali

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Baş dönmesi, migren
Yaygın olmayan:	Nöbet
Seyrek:	Geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu (PRES)*

Bilinmiyor: Fingolimod'un sonlandırılmasından sonra hastalığın şiddetli alevlenmesi***

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görüş
Yaygın olmayan: Maküler ödem

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Bradikardi, atrioventriküler blok
Çok seyrek: T-dalga inversiyonu***

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Öksürük
Yaygın: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare
Yaygın olmayan: Bulantı***

Hepatobiliyer Hastalıklar

Bilinmiyor: Akut hepatik yetmezlik***

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Egzama, saç dökülmesi, pruritus

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Sırt ağrısı
Yaygın: Miyalji, artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni

Araştırmalar

Çok yaygın: Karaciğer enzimleri artışı (ALT, GGT ve AST'de artış)
Yaygın: Kan trigliseritleri artışı, kilo kaybı ***
Yaygın olmayan: Nötrofil sayısında azalma

* Sıklık kategorisi tüm klinik çalışmalarda fingolimoda yaklaşık 10.000 hastalık tahmini bir maruziyeti temel almıştır.

** Pazarlama sonrasında kriptokok menenjit vakaları dahil kriptokok enfeksiyonları ve PML bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

*** Spontan raporlar ve literatürden elde edilen advers ilaç reaksiyonları.

**** Sıklık kategorisi ve risk değerlendirmesi, tüm klinik çalışmalarda 24.000'in üzerindeki hastanın 0,5 mg fingolimoda tahmini maruziyetine dayanmaktadır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Enfeksiyonlar

Multipl skleroz klinik çalışmalarında 0,5 mg dozdaki genel enfeksiyon (%65,1) oranı plaseboya benzer bulunmuştur. Ancak bronşit ve daha az oranda herpes enfeksiyonu ve pnömoni olmak üzere alt solunum yolu enfeksiyonları, fingolimod ile tedavi edilen hastalarda daha yaygın bulunmuştur.

0,5 mg dozda bile ölümcül vakalar dahil olmak üzere bazı yaygın herpes enfeksiyonu vakaları bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası ortamda, viral (örn., varisella zoster virüsü [VZV], Progresif Multifokal Lökoensefalopatiye neden olan John Cunningham virüsü [JCV], herpes simpleks virüsü [HSV]), fungal (örn., kriptokok menenjitine neden olan kriptokoklar) veya bakteriyel (örn., atipik mikobakteri) dahil fırsatçı patojenlerin neden olduğu, bazıları ölümcül de olabilen, enfeksiyon vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Papilloma, displazi, siğiller ve HPV ile ilişkili kanseri içeren insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu, pazarlama sonrası ortamda fingolimod ile tedavi altında bildirilmiştir. Fingolimodun immünsüpresif özelliklerinden dolayı, HPV'ye karşı aşılama, aşılama önerileri dikkate alınarak fingolimod ile tedaviye başlamadan önce düşünölmelidir. Pap testi de dahil olmak üzere kanser taraması, bakım standardına göre önerilir.

Maköler Ödem

Klinik çalışmalarda maköler ödem 0,5 mg'lık önerilen fingolimod dozu ile tedavi edilen hastaların %0,5'inde ve 1,25 mg'lık daha yüksek dozla tedavi edilen hastaların %1,1'inde meydana gelmiştir. Multipl skleroz klinik çalışmalarında vakaların çoğunluğu tedavinin ilk 3-4 ayı içinde meydana gelmiştir. Bazı hastalarda bulanık görme veya azalmış görme keskinliği gelişmiş olmakla birlikte diğerleri asemptomatik olup, bu hastalara rutin oftalmolojik muayenede tanı konmuştur. Maköler ödem genellikle ilacın bırakılmasından sonra spontan olarak iyileşmiş veya düzelmiştir. Tekrar uygulamadan sonraki nüks riski değerlendirilmemiştir.

Maköler ödem insidansı üveit öyküsü olan multipl sklerozlu hastalarda artmıştır (üveit öyküsü yokluğunda yaklaşık %0,6'ya karşı üveit öyküsü varlığında %17). Fingolimod *diabetes mellitus*lu multipl skleroz hastalarında araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4). *Diabetes mellitus*lu hastaların dahil edildiği böbrek nakli klinik çalışmalarında fingolimod 2,5 mg ve 5 mg ile tedavi maköler ödem insidansında 2 katlık bir artışla sonuçlanmıştır.

Bradikardi

Fingolimod tedavisinin başlatılması kalp atım hızında geçici bir azalma ile sonuçlanmakta olup, ayrıca atriyo-ventriküler ileti gecikmeleri ile de ilişkili olabilir. Multipl skleroz klinik

çalışmalarında ilk dozdan sonra kalp hızındaki ortalama maksimum azalma, fingolimod 0,5 mg için ortalama kalp hızında dakikada 12-13 atışlık azalmalarla doz ertesi 6 saatte görülmüştür. Fingolimod 0,5 mg kullanan yetişkin hastalarda dakikada 40 atımın altında ve pediatrik hastalarda dakikada 50 atımın altında kalp hızları nadiren gözlenmiştir. Kalp atım hızı kronik doz uygulamasının 1 ayı içinde başlangıca dönmüştür. Bradikardi genellikle asemptomatiktir ancak bazı hastalar hipotansiyon, baş dönmesi, yorgunluk ve/veya çarpıntıyı içeren, tedavi başlatıldıktan sonraki ilk 24 saat içinde düzelen hafif ila orta şiddette semptomlar yaşamıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Multipl skleroz klinik çalışmalarında, yetişkin ve pediatrik hastalarda tedavi başlangıcından sonra birinci derece atriyoventriküler blok (EKG'de uzamış PR aralığı) tespit edilmiştir. Yetişkin klinik çalışmalarda, fingolimod 0,5 mg kullanan hastaların %4,7'sinde, intramüsküler interferon beta-1a kullanan hastaların %2,8'inde ve plasebo kullanan hastaların %1,6'sında birinci derece atriyo-ventriküler blok tespit edilmiştir. Fingolimod 0,5 mg kullanan yetişkin hastaların %0,2'sinden azında ikinci derece atriyo-ventriküler blok tespit edilmiştir. Pazarlama sonrası ortamda, ilk fingolimod dozunu takip eden altı saatlik izleme süresi boyunca geçici, kendiliğinden çözülen tam AV bloğunun izole raporları gözlenmiştir. Hastalar kendiliğinden iyileşmiştir. Hem klinik çalışmalarda hem de pazarlama sonrası dönemde gözlenen ileti anomalileri tipik olarak geçici, asemptomatik olup, tedavinin 24 saati içinde düzelmiştir. Çoğu hastada tıbbi girişim gerekmemişse de, yapılan klinik çalışmalarda 0,5 mg doz kullanan bir hasta asemptomatik ikinci derece Mobitz I atriyo-ventriküler blok tedavisi için izoprenalin kullanmıştır.

Pazarlama sonrası dönemde, geçici asistoli ve açıklanamayan ölüm de dahil olmak üzere izole gecikmiş başlangıçlı olaylar ilk dozdan sonraki 24 saat içinde meydana gelmiştir. Bu vakalarda, eşzamanlı ilaç kullanımı ve/veya diğer hastalık öyküleri değerlendirmeleri zorlaştırmıştır. Bu tip olayların fingolimod ile olan ilişkisi kesin değildir.

Kan basıncı

Multipl skleroz klinik çalışmalarında fingolimod 0,5 mg tedavinin başlatılmasından yaklaşık 1 ay sonra sistolik basınçta yaklaşık 3 mmHg ve diyastolik basınçta yaklaşık 1 mmHg'lik ortalama artışla ilişkili bulunmuştur. Bu artış devam eden tedavi ile kalıcı olmuştur. Fingolimod 0,5 mg kullanan hastaların % 6,5'inde ve plasebo kullanan hastaların % 3,3'ünde hipertansiyon rapor edilmiştir. Pazarlama sonrası dönemde, tedavinin başlatılmasından sonraki ilk bir ay içinde ve tedavinin ilk gününde, antihipertansif ajanlar ile tedaviyi veya fingolimodun kesilmesini gerektirebilecek hipertansiyon vakaları bildirilmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4, Kan basıncı etkileri).

Karaciğer fonksiyonu

Fingolimod ile tedavi edilen multipl sklerozlu hastalarda çoğunlukla alanin aminotransferaz (ALT) artışı olmak üzere hepatit enzimlerinde artış bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda, fingolimod 0,5 mg ile tedavi edilmiş hastaların %8 ve %1,8'i, ALT'nin serumdaki düzeylerinde sırasıyla $\geq 3x$ NÜS (normalin üst sınırı) ve $\geq 5x$ NÜS olmak üzere asemptomatik yükselme yaşamıştır. Bazı hastalarda tekrar maruziyet ile birlikte karaciğer

transaminaz yükselmelerinde nöksler görülmüş olup, bu durum fingolimod ile ilişkiyi desteklemektedir. Klinik çalışmalarda transaminaz yükselmeleri tedavi herhangi bir zamanda meydana gelmiş ancak artışların çoğu ilk 12 ay içinde görülmüştür. ALT düzeyleri fingolimod tedavisi bırakıldıktan sonra yaklaşık 2 ay içinde normale dönmüştür. $\geq 5x$ NÜS ALT artışları olan ve fingolimod tedavisine devam eden az sayıda hastada (1,25 mg'da N=10, 0,5 mg'da N=2), ALT düzeyleri yaklaşık 5 ay içerisinde normale dönmüştür (bkz. Bölüm 4.4, Karaciğer fonksiyonu).

Sinir sistemi bozuklukları

Klinik çalışmalarda, daha yüksek dozlarda (1,25 veya 5 mg) fingolimod ile tedavi edilen hastalarda meydana gelen sinir sistemini içeren nadir olaylar iskemik ve hemorajik inmeler ve akut yaygın ensefalomyelit benzeri olaylar gibi nörolojik atipik bozuklukları içerir.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası ortamda fingolimod kullanımı ile status epileptikus dahil olmak üzere nöbet vakaları bildirilmiştir.

Vasküler olaylar

Yüksek dozlarda (1,25 mg) fingolimod tedavisi alan hastalarda nadir olarak periferik arteriyel oklusif hastalık vakaları meydana gelmiştir.

Respiratuvar sistem

Fingolimod tedavisi ile, karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi (DLCO) ve zorlu ekspiratuvar hacim (FEV₁) değerlerinde 1. ayda başlayan ve sonrasında stabil olan minör doza bağımlı azalmalar görülmüştür. 24. ayda, öngörülen FEV₁ yüzdesinde başlangıç değerlerine göre meydana gelen azalma fingolimod için %2,7 ve plasebo için %1,2 olup, bu farklılık tedavi bırakıldıktan sonra düzelmiştir. 24. ayda DLCO azalmaları fingolimod 0,5 mg için %3,3 ve plasebo için %2,7'dir (bkz. Bölüm 4.4).

Lenfomalar

Gerek klinik çalışmalarda gerekse pazarlama sonrası dönemde, ölümle sonuçlanan bir Epstein-Barr virüsü (EBV) pozitif B hücreli lenfoma dahil olmak üzere farklı türlerde lenfoma vakaları söz konusu olmuştur. Hodgkin dışı lenfoma (B hücresi ve T hücresi) vakalarının insidansı, klinik çalışmalarda genel popülasyonda beklenenden daha yüksektir. Pazarlama sonrası dönemde bazı T hücreli lenfoma (mikozis fungoides) vakaları da bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Hemofagositik sendrom

Fingolimod ile tedavi edilen hastalarda bir enfeksiyon bağlamında çok seyrek olarak ölümcül sonuca sahip hemofagositik sendrom (HPS) bildirilmiştir. HPS enfeksiyonlar, immünosupresyon ve çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkili olarak tarif edilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Kontrollü pediyatrik çalışma D2311'de (bkz. Bölüm 5.1), günde 0,25 mg veya 0,5 mg fingolimod alan pediyatrik hastalarda (10 ila 18 yaş arası) güvenlilik profili genel olarak

yetişkin hastalarda görülene benzerdir. Bununla birlikte, çalışmada daha fazla nörolojik ve psikiyatrik bozukluk gözlenmiştir. Klinik çalışmadan elde edilen çok sınırlı bilgi nedeniyle bu alt grupta dikkatli olunması gerekmektedir.

Pediyatrik çalışmada, fingolimod ile tedavi edilen hastaların% 5,6'sında ve interferon beta-1a ile tedavi edilen hastaların % 0,9'unda nöbet vakaları bildirilmiştir.

Depresyon ve anksiyetenin multipl skleroz popülasyonunda artan sıklıkta ortaya çıktığı bilinmektedir. Fingolimod ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda da depresyon ve anksiyete bildirilmiştir.

Fingolimod kullanan pediyatrik hastalarda hafif izole bilirubin artışları kaydedilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tekli dozlar sağlıklı gönüllülerde önerilen dozun (0,5 mg) 80 katına kadar tolere edilebilmiştir. 6 gönüllüden 5'i 40 mg'da küçük çaplı hava yolları reaktivitesi ile klinik olarak tutarlı hafif nefes darlığı veya rahatsızlığı bildirmiştir.

Fingolimod, tedavi başlangıcı ile birlikte bradikardiye neden olabilmektedir. İlk dozu takiben kalp hızındaki düşüş bir saat içerisinde başlar ve 6 saat içinde en üst düzeylerdir. Fingolimodun negatif kronotropik etkisi 6 saatten sonra da devam eder ve tedavinin sonraki günlerinde giderek hafifler (ayrıntılı bilgi için bkz. Bölüm 4.4). Yavaş atriyoventriküler iletme dair bildirimler ve münferit olarak geçici, kendiliğinden düzelen tam AV blok bildirimleri söz konusu olmuştur (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Doz aşımı fingolimodda ilk maruziyeti oluşturuyorsa, en azından ilk 6 saat boyunca sürekli (gerçek zamanlı) EKG ve saatlik kalp hızı ve kan basıncı ölçümü olan hastaların izlenmesi önemlidir (bkz. Bölüm 4.4).

Ek olarak, 6 saat sonrasında kalp hızı yetişkinlerde <45 bpm/dakika, 12 yaş ve üstü pediyatrik hastalarda <55 bpm/dakika veya 10 yaş ile 12 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda <60 bpm/dakika ise ya da ilk dozdan 6 saat sonraki EKG ikinci derece veya daha yüksek dereceli AV bloğu ya da ≥ 500 milisaniye QTc aralığı gösteriyorsa, izlem, en az gece boyu olmak üzere ve bulgular kaybolana kadar uzatılmalıdır. Herhangi bir zamanda üçüncü derece AV bloğunun gelişmesi sonucunda da izlem süresi en az gece boyu olacak şekilde uzatılmalıdır. Üçüncü derece AV bloğunun herhangi bir anında meydana gelmesi, gece boyunca izleme dahil olmak üzere genişletilmiş izlemeye de yol açmalıdır.

Fingolimodun vücuttan anlamlı ölçüde uzaklaştırılması için diyaliz veya plazma değişimi yöntemleri etkili değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmüno-supresanlar, selektif immüno-supresanlar

ATC kodu: L04AA27

Etki mekanizması:

Fingolimod bir sfingozin-1-fosfat reseptör düzenleyicisidir. Fingolimod sfingozin kinazla aktif metaboliti fingolimod-fosfata metabolize edilir. Fingolimod-fosfat düşük nanomolar konsantrasyonlarda lenfositlerde bulunan sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptörü 1'e bağlanır ve merkezi sinir sistemindeki (CNS) nöral hücrelerde yerleşik S1P reseptörü 1'e bağlanmak üzere kolaylıkla kan beyin bariyerini geçer. Lenfositlerdeki S1PR'nin fonksiyonel bir antagonisti olarak fingolimod-fosfat lenfositlerin lenf nodlarından çıkış kapasitesini engelleyip, lenfositlerin sayısının azalmasından ziyade redistribüsyonuna neden olur. Bu redistribüsyonun sinir enflamasyonu ve sinir dokusu hasarı ile ilişkili olan pro-enflamatuvar Th17 hücreleri dahil olmak üzere patolojik lenfosit hücrelerinin merkezi sinir sistemine (MSS) infiltrasyonunu azalttığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Hayvan çalışmaları ve *in vitro* deneyler fingolimodun multipl skleroz üzerinde ayrıca nöral hücrelerdeki S1P reseptörleri ile etkileşim aracılığıyla da faydalı etkiler sergileyebildiğini göstermektedir.

Farmakodinamik etkiler:

İlk 0,5 mg'lık fingolimod dozu uygulamasından sonra 4-6 saat içinde lenfosit sayımı başlangıcın yaklaşık %75'ine kadar azalır. Devam eden günlük doz uygulaması ile lenfosit sayımı iki haftalık bir periyotta düşmeye devam edip, yaklaşık 500 hücre/mcL'lik en düşük lenfosit sayımına veya başlangıcın yaklaşık %30'una ulaşır. Hastaların %18'i en az bir durumda 200 hücre/mcL altındaki en düşük değere ulaşmıştır. Kronik günlük doz uygulaması ile düşük lenfosit sayısı korunmaktadır. T ve B lenfositlerinin çoğunluğu lenfoid organlardan düzenli olarak geçmekte olup, bunlar fingolimoddan etkilenen başlıca hücrelerdir. T lenfositlerinin yaklaşık %15-20'si periferik immün sistem hakkında bilgi veren önemli hücreler olan bir efektör hafıza fenotipine sahiptir. Bu lenfosit alt kümesi tipik olarak lenfoid organlara geçmediğinden fingolimoddan etkilenmez. Periferik lenfosit sayısı artışları fingolimod tedavisinin durdurulduğu günler içinde belirgin olup, tipik olarak normal sayısına bir ila iki ay içinde ulaşılır. Kronik fingolimod doz uygulaması nötrofil sayısında başlangıcın yaklaşık %80'ine kadar hafif bir azalmaya yol açar. Monositler fingolimoddan etkilenmez.

Fingolimod tedavinin başlangıcında kalp hızında ve atriyo-ventriküler iletide geçici bir azalmaya neden olur (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Kalp atış hızındaki maksimum düşüş, dozdan sonraki 6 saat içinde görülür ve negatif kronotropik etkinin % 70'i ilk gün elde edilir. Devam eden uygulama ile kalp atış hızı bir ay içinde başlangıç seviyesine döner. Fingolimodun neden olduğu kalp atış hızındaki düşüş, atropin veya izoprenalinin parenteral dozları ile tersine çevrilebilir. İn hale salmeterolün de orta düzeyde pozitif bir kronotropik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Fingolimod tedavisinin başlatılması ile atriyal erken kasılmalarda bir artış

görülmele birlikte atriyal fibrilasyon/çarpıntı veya ventriküler aritmi veya ektopi oranında bir artış görülmez. Fingolimod tedavisi kardiyak çıkışta bir azalma ile ilişkili değildir. Kalp atış hızının günlük değişkenliği ve kullanıma yanıt dahil olmak üzere kalbin otonomik yanıtları, fingolimod tedavisinden etkilenmez.

S1P4, etkiye kısmen katkıda bulunabilir ancak lenfoid tükenmesinden sorumlu ana reseptör değildir. Bradikardi ve vazokonstriksiyonun etki mekanizması da kobaylarda ve izole edilmiş tavşan aortunda ve koroner arterde *in vitro* çalışılmıştır. Bradikardiye esas olarak içe doğru rektifiye edici potasyum kanalının veya G-proteinin aktive edilen içe doğru rektifiye edici K⁺ kanalının (IKACH / GIRK) aktivasyonunun aracılık edebileceği ve vazokonstriksiyona bir Rho kinaz ve kalsiyuma bağlı mekanizma tarafından aracılık edildiği sonucuna varılmıştır.

İki hafta boyunca 0,5 ve 1,25 mg'lık tekli veya çoklu dozlarla uygulanan fingolimod tedavisi, hava yolu direncinde zorlu vital kapasite (FEV₁) ve zorlu ekspiratuar hacim (FEF) 25-75 ile ölçülen tespit edilebilir bir artışla ilişkilendirilmemektedir. Ancak, ≥ 5 mg'lık tekli fingolimod dozları (önerilen dozun 10 katı), hava yolu direncinde doza bağımlı bir artışla ilişkilendirilmektedir. 0,5 mg, 1,25 mg veya 5 mg'lık çoklu dozlarla uygulanan fingolimod tedavisi, oksijenlenmede bozulma veya egzersiz esnasında oksijen desatürasyonu veya metakoline karşı hava yolu duyarlılığında artışla ilişkilendirilmemektedir. Fingolimod tedavisi gören gönüllüler, inhale beta-agonistlere normal bir bronkodilatör yanıt vermektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Fingolimodun etkinliği, relapsing-remitting multipl sklerozlu (RRMS) yetişkin hastalarda günde bir kez 0,5 mg ve 1,25 mg fingolimod dozlarını değerlendiren iki çalışmada gösterilmiştir. Her iki çalışma da önceki 2 yıl içinde ≥ 2 relaps yaşayan veya önceki yıl ≥ 1 relaps yaşayan yetişkin hastaları içermektedir. Genişletilmiş Engellilik Durum Puanı (GEDP) 0 ile 5,5 arasındadır. Aynı yetişkin hasta popülasyonunu hedefleyen üçüncü bir çalışma fingolimodun kaydedilmesinden sonra tamamlanmıştır.

Çalışma D2301 (FREEDOMS), 1.272 hastadan oluşan 2 yıllık randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz III çalışmasıdır (n = 425 0,5 mg, 429 1,25 mg, 418 plasebo). Başlangıç özellikleri için medyan değerler şunlardır: yaş 37 yıl, hastalık süresi 6,7 yıl ve GEDP skoru 2.0. Sonuç sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir. Her iki son noktaya ilişkin olarak 0,5 mg ve 1,25 mg dozlar arasında önemli bir fark yoktur.

Tablo 1: Çalışma D2301 (FREEDOMS): Ana sonuçlar

	Fingolimod 0,5 mg	Plasebo
Klinik Sonlanım Noktaları		
Yıllık atak oranı (birincil sonlanım noktası)	0,18**	0,4
24. ayda atak yaşamadan kalan hasta yüzdesi	%70**	%46
3 aylık doğrulanmış özürülük ilerleme riski yüzdesi†	%17	%24

Tehlike oranı (%95 GA)	0,7 (0,52, 0,96)*	
MRG Sonlanım Noktaları		
Yeni veya yeni büyüyen T2 lezyonu sayısının 24 aydaki medyanı (ortalama)	0 (2,5)**	5 (9,8)
24. ayda Gd-tutan lezyon sayısı medyanı (ortalama)	0 (0,2)**	0 (1,1)
24 aydaki beyin hacmindeki yüzde değişikliğin medyanı (ortalama)	-0,7 (-0,8)**	-1 (-1,3)
† Özürlülük ilerlemesi 3 ay sonra doğrulanan Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skalası (EDSS)'da 1 puanlık artış olarak tanımlanır. ** p<0,001, *p<0,05 plaseboya kıyasla Klinik sonlanım noktalarına ilişkin tüm analizler tedavi amaçlı düzende yapılmıştır. MRG analizleri değerlendirilebilir veri setini kullanmıştır.		

24 aylık temel FREEDOMS çalışmasını tamamlayan hastalar, doz körlü bir ek çalışmaya (D2301E1) katılmış ve fingolimod almıştır. Toplamda 920 hasta katılmıştır (n = 331 0,5 mg ile devam etmiştir, 289'u 1,25 mg ile devam etmiştir, 155'i plasebodan 0,5 mg'a geçmiştir ve 145'i plasebodan 1,25 mg'a geçmiştir). 12 ay sonra (36. ay), 856 hasta (% 93) hala kayıtlıdır. 24. ve 36. aylar arasında, 0,5 mg'da kalan çekirdek çalışmada 0,5 mg fingolimod kullanan hastalar için yıllık relaps oranı (YRO) 0,17'dir (çekirdek çalışmada 0,21). Plasebodan 0,5 mg fingolimoda geçiş yapan hastalar için YRO 0,22 idir (çekirdek çalışmada 0,42).

RRMS'li ile 1083 hastada (0,5 mg'da 358, 1,25 mg'da 370, plasebo üzerinde 355) fingolimod üzerinde yapılan 2 yıllık bir tekrarlı randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz III çalışmasında (D2309; FREEDOMS 2) karşılaştırılabilir sonuçlar gösterilmiştir. Başlangıç özellikleri için medyan değerler şunlardır: yaş 41, hastalık süresi 8,9 yıl, EDSS skoru 2,5'tir.

Tablo 2: Çalışma D2309 (FREEDOMS 2): ana sonuçlar

	Fingolimod 0,5 mg	Plasebo
Klinik Sonlanım Noktaları		
Yıllık relaps oranı (birincil sonlanım noktası)	0,21**	0,4
24. ayda relapssız kalan hasta yüzdesi	%71,5**	%52,7
3 aylık doğrulanmış özürlülük ilerleme riski yüzdesi†	%25	%29
Tehlike oranı (%95 GA)	0,83 (0,61, 1,12)	
MRG Sonlanım Noktaları		
Yeni veya yeni büyüyen T2 lezyonu sayısının 24 aydaki medyanı (ortalama)	0 (2,3)**	4 (8,9)
24. ayda Gd-tutan lezyon sayısı medyanı (ortalama)	0 (0,4)**	0 (1,2)
24 aydaki beyin hacmindeki yüzde değişikliğin medyanı (ortalama)	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Özürlülük ilerlemesi 3 ay sonra doğrulanan Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skalası (EDSS)'da 1 puanlık		

artış olarak tanımlanır.

** p<0,001 plaseboya kıyasla

Klinik sonlanım noktalarına ilişkin tüm analizler tedavi amaçlı düzende yapılmıştır. MRG analizleri değerlendirilebilir veri setini kullanmıştır.

Çalışma D2302 (TRANSFORMS) önceki 6 ayda natalizumab kullanmamış RRMS'li hastalarda 1 yıllık, randomize, çift kör, çift plasebo, aktif (interferon beta-1a) kontrollü, 1280 katılımcılı (429 hasta 0,5 mg, 420 hasta 1,25 mg, 431 hasta haftada 1 defa 30 mcg interferon beta-1a intramüsküler enjeksiyon) bir Faz III çalışma olarak tasarlanmıştır. Veritabanı karakteristikleri için ortalama değerler: 36 yaş, 5,9 yıl hastalık süresi ve 2,0 EDSS skorudur. Bu çalışmanın bulguları Tablo 3'de gösterilmektedir. Çalışma bitiş noktalarına göre 0,5 mg ve 1,25 mg doz arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tablo 3: D2302 Çalışması (TRANSFORMS): ana sonuçlar

	Fingolimod 0,5 mg	İnterferon beta- 1a, 30 mcg
Klinik Sonlanım Noktaları		
Yıllık relaps oranı (birincil sonlanım noktası)	0,16**	0,33
12. ayda relapssız kalan hasta yüzdesi	%83**	%71
3 aylık doğrulanmış özürlülük ilerleme riski yüzdesi†	%6	%8
Tehlike oranı (%95 GA)	0,71 (0,42, 1,21)	
MRG Sonlanım Noktaları		
Yeni veya yeni büyüyen T2 lezyonu sayısının 12 aydaki medyanı (ortalama)	0 (1,7)**	1 (2,6)
12. ayda Gd-tutan lezyon sayısı medyanı (ortalama)	0 (0,2)**	0 (0,5)
12 aydaki beyin hacmindeki yüzde değişikliğin medyanı (ortalama)	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Özürlülük ilerlemesi 3 ay sonra doğrulanan Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skalası (EDSS)'da 1 puanlık artış olarak tanımlanır.		
* p<0,01, **p<0,001 İnterferon beta-1a kıyasla		
Klinik sonlanım noktalarına ilişkin tüm analizler tedavi amaçlı düzende yapılmıştır. MRG analizleri değerlendirilebilir veri setini kullanmıştır.		

12 aylık çekirdek TRANSFORMS çalışmasını tamamlayan hastalar doz körlü bir ek çalışmaya (D2302E1) katılmıştır ve fingolimod almıştır. Toplamda 1.030 hasta girmiştir, ancak bu hastalardan 3'ü tedavi almamıştır (n = 356 0,5 mg devam etmiştir; 330 1,25 mg devam etmiştir; 167 interferon beta-1a'dan 0,5 mg'a ve 174 interferon beta-1a'dan 1,25 mg'a geçmiştir). 12 ay sonra (24. ay), 882 hasta (% 86) hala kayıtlıdır. 12. ve 24. aylar arasında, 0,5 mg'da kalan çekirdek çalışmada 0,5 mg fingolimod kullanan hastalar için YRO 0,2 dir (çekirdek çalışmada 0,19). İnterferon beta-1a'dan fingolimod 0,5 mg'a geçen hastalar için YRO 0,33 tür (çekirdek çalışmada 0,48).

Çalışma D2301 (FREEDOMS) ve D2302'ye (TRANSFORMS) ilişkin toplanmış bulgular cinsiyet, yaş, önceki multipl skleroz tedavisi, hastalık aktivitesi veya sakatlık seviyeleri ile

tanımlanan alt gruplarda karşılaştırıcıya kıyasla yıllık nüks oranlarında tutarlı ve istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir.

Klinik çalışma verilerinin daha ileri analizleri, multipl skleroz hastalarını düzelteren relaps gösteren yüksek düzeyde aktif alt gruplarda tutarlı tedavi etkileri olduğunu göstermektedir.

Pediyatrik popülasyon

Günde bir kez 0,25 mg veya 0,5 mg fingolimod dozlarının (vücut ağırlığı ve maruziyet ölçümlerine göre seçilen doz) etkililiği ve güvenliliği, tekrarlayan düzelen multipl sklerozu olan 10 ila <18 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda belirlenmiştir.

Çalışma D2311 (PARADIGMS), 10 ila < 18 yaş arası 215 hasta ile 24 aya kadar esnek süreli çift kör, çift sahte, aktif kontrollü bir çalışmadır (n = 107 fingolimod, 108 interferon beta-1a 30 mcg haftada bir kas içi enjeksiyon yoluyla).

Temel özellikler için medyan değerler şöyledi: 16 yaş, ortalama hastalık süresi 1,5 yıldır ve EDSS skoru 1,5'tür. Hastaların çoğu Tanner evre 2'de veya daha yüksek (% 94,4) ve > 40 kg (% 95,3) idi. Genel olarak, hastaların 180'i (% 84) çalışma ilacının temel aşamasını tamamlanmıştır (n = 99 [% 92,5] fingolimodda, 81 [% 75] interferon beta-1a'da). Sonuçlar Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4: Çalışma D2311 (PARADIGMS): ana sonuçlar

	Fingolimod 0,25 mg veya 0,5 mg	İnterferon beta- 1a, 30 mcg
Klinik Sonlanım Noktaları	N=107	N=107 [#]
Yıllık relaps oranı (birincil sonlanım noktası)	0,122**	0,675
24 ayda relapsız kalan hastaların yüzdesi	%85,7**	38,8
MRG Sonlanım Noktaları		
Yeni veya yeni büyüyen T2 lezyonu sayısının 12 aydaki medyanı	n=106	n=102
Düzeltilmiş ortalama	4,393*	9,269
24. aya kadar tarama başına Gd zenginleştiren T1 lezyon sayısı	n=105	n=95
Düzeltilmiş ortalama	0,436**	1,282
Başlangıçtan 2. aya kadar yıllık beyin atrofisi oranı	n=96	n=89
En Küçük Kare Ortalama	-0,48	-0,8
[#] İntramüsküler enjeksiyonla interferon beta-1a almak üzere randomize edilen bir hasta, çift sahte ilacı yutamamıştır ve çalışmadan ayrılmıştır. Hasta, tam analiz ve güvenlik setinden çıkarılmıştır. * p<0,05, **p<0,001 İnterferon beta-1a kıyasla Klinik son noktaların tüm analizleri tam analiz setindedir.		

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Farmakokinetik veriler sağlıklı yetişkin gönüllülerde, renal transplant erişkin hastalarda ve multipl skleroz erişkin hastalardan elde edilmiştir.

Etkililikten sorumlu farmakolojik olarak aktif metabolit, fingolimod fosfattır.

Emilim:

Fingolimod emilimi yavaş (t_{maks} 12-16 saat) ve fazladır (\geq %85). Görünür mutlak oral biyoyararlanım% 93'tür (% 95 güven aralığı: % 79-111). Kararlı durum kan konsantrasyonlarına, günde bir kez uygulamayı takiben 1-2 ay içinde ulaşılır ve kararlı durum seviyeleri, başlangıç dozundan yaklaşık 10 kat daha yüksektir.

Besin alımı fingolimod C_{maks} veya maruziyetini (EAA) değiştirmemektedir. Fingolimod fosfatın C_{maks} değeri %34, düşmüş fakat EAA değişmemiştir. Bu nedenle GİLOMİD öğünlerden bağımsız olarak alınabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

Fingolimod kırmızı kan hücrelerinde, kan hücrelerinin %86'lık fraksiyonu ile yüksek derecede dağılır. Fingolimod-fosfat kan hücrelerinde <%17'lik daha küçük bir dağılıma sahiptir. Fingolimod ve fingolimod-fosfat yüksek derecede proteine bağlıdır (>%99).

Fingolimod yaklaşık 1200±260 L'lik bir dağılım hacmi ile vücut dokularına geniş ölçüde dağılır. Radyoiyodo-işaretli fingolimod ile tekli intravenöz doz alan dört sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışma, fingolimodun beyne girdiğini göstermiştir. Kararlı durumda 0,5 mg/gün fingolimod kullanan multipl sklerozlu 13 erkek hastada yürütülen bir çalışmada, seminal ejakülattaki fingolimod (ve fingolimod-fosfat) miktarı uygulanan dozdan (0,5 mg) >10.000 kat daha düşüktür.

Biyotransformasyon:

Fingolimod insanlarda geri dönüşümlü stereo-seçici fosforilasyon ile farmakolojik olarak aktif (S)-enantiomeri fingolimod fosfata dönüştürülür. Fingolimod başlıca CYP4F2 ve muhtemelen diğer izoenzimlerle katalizlenen oksidatif biyotransformasyon ve ardışık olarak inaktif metabolitlere yağ asidi benzeri parçalanma ile elimine edilir. Fingolimodun farmakolojik olarak inaktif non-polar seramid analogları da gözlenmiştir. Fingolimod metabolizmasına dahil olan başlıca enzim kısmen tanımlanmış olup, CYP4F2 ya da CYP3A4'tür.

Tekli oral [¹⁴C] fingolimod uygulamasını takiben, doz sonrası 34. güne kadar toplam radyo-işaretli bileşenlerin EAA'sına sağladıkları katkıya göre belirlenmiş kandaki majör fingolimod ile ilişkili bileşenler fingolimodun kendisi (%23), fingolimod fosfat (%10) ve inaktif metabolitlerdir (M3 karboksilik asit metaboliti %8, M29 seramid metaboliti %9 ve M30 seramid metaboliti %7).

Eliminasyon:

Fingolimod kan klirensi $6,3 \pm 2,3$ L/saattir ve ortalama belirgin terminal yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 6-9 gündür. Fingolimod ve fingolimod fosfatın kan düzeyleri terminal fazda paralel olarak azalır, bu da, her ikisi için de benzer yarılanma ömrüne yol açar.

Oral uygulama sonrasında dozun yaklaşık %81'i inaktif metabolitler olarak yavaş olarak idrarla atılır. Fingolimod ve fingolimod fosfat idrarla atılmaz ancak bunlar, her biri dozun %2,5'inden azını temsil eden miktarlarla feçesteki başlıca bileşenlerdir. 34 gün sonra uygulanan dozun geri kazanımı %89'dur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Fingolimod ve fingolimod-fosfat konsantrasyonları fingolimod 0,5 mg veya 1,25 mg'ın günde bir kez uygulanan çoklu dozlarından sonra dozla orantılı bir şekilde artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Fingolimod ve fingolimod fosfatın farmakokinetiği, erkeklerde ve kadınlarda, farklı etnik kökene sahip hastalarda veya hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda farklılık göstermez.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta şiddetli veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf A, B, C) olan gönüllülerde değerlendirildiğinde tekli doz fingolimodun farmakokinetiği (1 veya 5 mg) fingolimod C_{maks} 'ı üzerinde herhangi bir değişiklik göstermezken EAA'da sırasıyla %12, %44 ve %103'lük bir artış göstermiştir. Şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda, fingolimod fosfat C_{maks} değerini %22 azaltmış ve EAA büyük ölçüde değişmemiştir. Fingolimod-fosfatın farmakokinetiği hafif veya orta şiddette hepatik bozukluğu olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Fingolimodun görünen eliminasyon yarı ömrü hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda değişmez, ancak orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda yaklaşık % 50 uzar.

Fingolimod şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Fingolimod, hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda (10 yaş ve üzeri), fingolimod-fosfat konsantrasyonları 0,25 mg ile 0,5 mg arasında belirli dozla orantılı bir şekilde artar.

Kararlı durumda Fingolimod-fosfat konsantrasyonu, günde bir kez 0,5 mg fingolimod ile tedavi edilen yetişkin hastalardaki konsantrasyona kıyasla, 0,25 mg veya 0,5 mg fingolimodun günlük uygulamasını takiben pediyatrik hastalarda (10 yaş ve üzeri) yaklaşık% 25 daha düşüktür.

10 yaşın altındaki pediyatrik hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş üstü hastalarda klinik deneyim ve farmakokinetik bilgiler sınırlıdır. Fingolimod 65 yaş ve üstü hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fingolimodun klinik öncesi güvenlilik profili farelerde, sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda değerlendirilmiştir. Majör hedef organlar çeşitli türlerde lenf sistemi (lenfopeni ve lenfoid atrofi), akciğerler (artmış vücut ağırlığı, bronko-alveolar bağlantıda düz kas hipertrofisi) ve kalp (negatif kronotropik etki, kan basıncında artış, perivasküler değişiklikler ve miyokard dejenerasyonu); 2 yıllık bir çalışmada sadece sıçanlarda 0,15 mg / kg ve daha yüksek dozlarda kan damarları, 0,5 mg günlük dozda insan sistemik maruziyetine (EAA) dayalı olarak yaklaşık 4 kat bir marjı temsil etmektedir.

0.5 mg dozunda insan sistemik maruziyetine (EAA) dayalı olarak yaklaşık 50 kat bir marjı temsil eden maksimum tolere edilen 2,5 mg / kg doza kadar oral fingolimod dozlarında sıçanlarda 2 yıllık bir biyoanalizde karsinojenite kanıtı gözlenmedi. Bununla birlikte, 2 yıllık bir fare çalışmasında, 0,25 mg / kg ve daha yüksek dozlarda artmış bir malign lenfoma insidansı görülmüştür ve bu, günlük 0,5 mg dozdaki insan sistemik maruziyetine (EAA) dayalı olarak yaklaşık 6 kat bir marjı temsil etmektedir.

Fingolimod, hayvan çalışmalarında ne mutajenik ne de klastojeniktir.

Fingolimod erkek ve dişi sıçanlarda 0,5 mg'lık günlük dozdaki insan sistemik maruziyetine (EAA) dayalı olarak sınırın yaklaşık 150 katını temsil eden test edilen en yüksek dozlara kadar (10 mg/kg) sperm sayımı/motilitesi ve fertilité üzerinde herhangi bir etkiye sahip bulunmamıştır.

Fingolimod, 0,1 mg / kg veya daha yüksek dozlarda verildiğinde sıçanda teratojeniktir. Bu dozda sıçanlarda ilaç maruziyeti, terapötik dozdaki (0,5 mg) hastalardakine benzerdi. En sık görülen fetal viseral malformasyonlar, persistan trunkus arteriozus ve ventriküler septum defekti idi. Tavşanlarda teratojenik potansiyel tam olarak değerlendirilememiştir, ancak 1,5 mg / kg ve üzeri dozlarda artmış embriyo-fetal mortalite ve 5 mg / kg'da canlı fetüslerde azalma ve fetal büyüme geriliği görülmüştür. Bu dozlarda tavşanlarda ilaç maruziyeti, hastalardakine benzerdir.

Sıçanlarda, F1 nesli yavru sağkalımı, maternal toksisiteye neden olmayan dozlarda erken postpartum dönemde azalmıştır. Bununla birlikte, F1 vücut ağırlıkları, gelişimi, davranışı ve doğurganlığı fingolimod ile tedaviden etkilenmemiştir.

Fingolimod, emzirme sırasında, maternal plazmada bulunandan 2 kat ila 3 kat daha yüksek konsantrasyonlarda, tedavi edilen hayvanların sütüne geçmiştir. Fingolimod ve metabolitleri, hamile tavşanlarda plasenta bariyerini geçmiştir.

Juvenil hayvan alışmaları

Juvenil sıçanlarda yapılan iki toksisite çalışmasından elde edilen sonuçlar, nrodavranış tepkisi üzerinde hafif etkiler, gecikmiş cinsel olgunlaşma ve anahtar deliği limpet hemosiyanin (KLH) ile tekrarlanan uyarılara karşı azalmış bir bağışıklık tepkisi olduğunu göstermiştir ki bu olumsuz kabul edilmemiştir.

Genel olarak, ge hayvanlarda fingolimod tedavisi ile ilgili etkileri yetişkin sıçanlarda benzer doz seviyelerinde görülen karşılaştırılabilir olduğunu, 1,5 mg/kg dozlarda daha yüksek yavru hayvanların ve yavru sıçanların akciğer düz kas hipertrofisi yokluğunda gözlenen ve işitsel irkilme tepkisi azalmış kemik mineral yoğunluğu ve nörodavranışsal bozukluk değişiklikler hariçtir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum karmelloz

Sodyum stearil fumarat

No. 3 Sert Jelatin Ivory Op. C025 Kapsül

Gövde içeriği:

Titanyum dioksit

Sarı demir oksit

Jelatin (sığır jelatini)

Kapak içeriği:

Titanyum dioksit

Sarı demir oksit

Jelatin (sığır jelatini)

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, nemden korunarak orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Primer ambalaj malzemesi olarak şeffaf PVC/PE/PVDC blister-alüminyum folyo kullanılmaktadır. Blisterler karton kutular içerisine paketlenir. Bir kutu içerisinde bir blisterde uygun sayıda kapsül olacak şekilde, 28 adet sert kapsül kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece - İstanbul

Tel: 0 212 692 92 92

Faks: 0 212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2021/477

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.11.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ