

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

GİLENYA 0.5 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Fingolimod hidroklorür 0.56 mg (0.5 mg fingolimoda eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Mannitol.....46.48 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Beyaz opak gövde parlak sarı opak başlıklı, başlığı üzerinde siyah mürekkeple radyal "FTY 0.5 mg" yazısı basılı ve gövde üzerinde sarı mürekkeple iki radyal bant baskısı bulunan kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GİLENYA, çok aktif durumlarda RR tipindeki erişkin MS hastalarının tedavisinde şu durumlarda:

1) Tedavi almamış / yeni tanılı hastalarda 1 yılda 2 veya daha fazla, 2 yılda 3 veya daha fazla ciddi atak ve beyin MR'ında 1 veya daha fazla Gadolinyum tutan lezyon veya bir önceki MR'a kıyasla (tercihen 3 ay) T₂ lezyonlarında anlamlı artış görülmesi durumunda,

2) Yeterli süre ve yeterli dozda uygulanan bir beta-interferon veya glatiramer asetat tedavisine yanıt vermeyen ve yüksek hastalık aktivitesine sahip olan hastalar

- Yeterli süre; en azından bir yıllık tedavi

- Yanıt vermeyen hastalar; bir yıllık tedavi ile ataklarında değişiklik olmayan, ataklarında artış gözlenen, daha ciddi atakları olan veya önceki tedaviler ile son yıl içinde en az bir atak geçirmiş ve kraniyal MR'ında bir veya birden fazla kontrast maddeyi tutan lezyon veya birbirini takip eden MR'larda T₂ lezyonlarının arttığı durumlardaki hastalarda endikedir.

3) Parenteral ilaç kullanımı veya kullanılan maddeye karşı oluşan yan etkileri nedeniyle ilk basamak tedavilerini tolere edemeyen, uzun yıllar boyunca enjeksiyon tedavisi nedeniyle vücutta enjeksiyona uygun yer kalmayan RR tipte erişkin MS hastalarının tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji

GİLENYA'nın önerilen dozu aç veya tok karnına günde bir kez oral olarak alınabilen bir adet 0.5 mg kapsüldür.

Bradikardi ve atrioventriküler (AV) blok riski nedeniyle, GİLENYA tedavisi başlatılırken hastalar gözlem altında tutulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Tedavinin bırakılmasının ardından tekrar başlatılması:

GİLENYA'nın tekrar kullanılmaya başlanması ile kalp atım hızı ve AV ileti üzerindeki etkiler yeniden görülebilir ve bu nedenle ilk doz uygulamasındaki önlemler (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) aynen geçerlidir. İlk doz gözlemi aşağıdaki durumlarda tekrarlanmalıdır:

- 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.

Hastalar nötropeni gibi ilgili tedaviyle ilişkili anomali görülmediği sürece beta-interferon veya glatiramer asetattan GİLENYA tedavisine doğrudan geçebilir, bir arınma dönemi gerekli değildir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz aç veya tok karnına günde bir kez oral olarak alınabilen bir adet 0.5 mg kapsüldür.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Klinik farmakoloji araştırmalarına göre GİLENYA dozuna ilişkin herhangi bir ayarlama gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda GİLENYA'ya ilişkin herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. GİLENYA şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon:

GİLENYA 18 yaş altındaki hastalarda kullanım için endike değildir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Geriatrik popülasyon:

GİLENYA 65 yaş ve üzerindeki hastalarda etkililiği ve güvenliliği için yeterli veri bulunmadığından dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

İrk:

Etnik orijine göre GİLENYA dozu ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Cinsiyet:

Cinsiyete göre GİLENYA dozu ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Diyabetik hastalar:

GİLENYA diabetes mellituslu hastalarda artmış maküler ödem riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Bilinen immün yetmezlik sendromu
- İmmün sistemi baskılanmış hastalar da dahil olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlar açısından artmış risk taşıyan hastalar (halihazırda immünosupresif tedavi görmekte olan veya önceki tedaviden dolayı immün sistemi baskılanmış hastalar dahil)
- Şiddetli aktif enfeksiyonlar, aktif kronik enfeksiyonlar (hepatit, tüberküloz)
- Kutanöz bazal hücreli karsinomu olan hastalar haricinde bilinen aktif maligniteler
- Şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh sınıf C)
- Etkin maddeye veya ürünün içeriğinde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine (Bkz. Bölüm 6.1 Yardımcı maddelerin listesi) karşı aşırı duyarlılık
- Son 6 ay içerisinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü, unstable anjina, inme, geçici iskemik atak, hastaneye yatış gerektiren dekompanse kalp yetmezliği ve sınıf III/IV kalp yetmezliği
- Mobitz Tip II ikinci derece veya üçüncü derece atrioventriküler (AV) blok veya hasta sinüs sendromu (hastada pacemaker yoksa) öyküsü ya da varlığı
- Başlangıçtaki QTc aralığının ≥ 500 milisaniye olması
- Sınıf Ia veya III anti-aritmik ilaçlarla tedavi.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bradikardi:

GİLENYA tedavisine başlanması kalp atım hızında düşüşe neden olabilir. İlk GİLENYA dozundan sonra kalp atım hızındaki düşüş bir saat içerisinde başlar ve birinci gündeki en düşük değer yaklaşık 6 saat içerisinde görülür ancak bazı hastalarda en düşük değer ilk dozdan sonra 24 saat içinde de görülebilir. Bu yüzden, GİLENYA'nın ilk doz uygulaması, semptomatik bradikardinin tedavi edilebilmesi için gerekli kaynakların hazır bulunduğu bir ortamda yapılmalıdır.

Gerektiğinde, kalp atım hızındaki fingolimod kaynaklı düşüş, atropin veya izoprenalinin parenteral dozları ile tersine çevrilebilir.

Tüm hastalarda, GİLENYA'nın 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. Gözlem süresinin sonunda tüm hastaların elektrokardiyogramı çekilmelidir.

İlk doz sonrası semptomatik bradikardinin ortaya çıkması durumunda uygun tedavi ve sürekli EKG izlemi başlatılmalı ve semptomlar kayboluncaya kadar gözleme devam edilmelidir.

Hasta ilk doz gözlemi sırasında farmakolojik bir girişime ihtiyaç duyarsa, bir tıp merkezinde gece boyunca gözlenmeli, sürekli EKG izlemi başlatılmalıdır ve ilk doz gözlemi ikinci GİLENYA dozunu aldıktan sonra da tekrar edilmelidir.

Eğer ilk dozdan 6 saat sonra kalp atım hızı, ilk dozdan sonraki en düşük değerinde ise (kalp üzerinde ilacın farmakodinamik etkisinin devam ediyor olabileceği anlamına gelebilir), 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:

- İlk dozdan 6 saat sonra kalp atım hızı <45 bpm ise
- İlk dozdan 6 saat sonra EKG'de, yeni başlayan ikinci derece veya daha yüksek AV (atrioventriküler) tespit edilmişse
- İlk dozdan 6 saat sonra QTc aralığı ≥ 500 milisaniye ise
- Herhangi bir zamanda üçüncü derece AV blok gelişirse de gözlem süresi uzatılmalıdır.

Önceden mevcut bazı hastalıkları (örn. iskemik kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak arrest öyküsü, serebrovasküler hastalık, kontrol edilemeyen hipertansiyon, semptomatik bradikardi öyküsü, nökseden senkop öyküsü, tedavi edilmemiş şiddetli uyku apnesi, AV bloğu, sino-atriyal kalp bloğu) olan hastalarda GİLENYA'nın sebep olduğu bradikardiye tolerans zayıf olabilir ya da GİLENYA'nın ilk dozundan sonra bu hastalar ciddi ritim bozuklukları yaşayabilirler. Bu hastalarda GİLENYA kullanılmamalıdır. Bu tür hastalarda ancak beklenen faydalar, potansiyel risklere ağır bastığında GİLENYA tedavisi düşünülmelidir. Eğer tedavi düşünülüyorsa, tedavi öncesinde bu hastalar, kardiyoloji konsültasyonundan geçmelidir ve GİLENYA ile tedavi edildikleri takdirde, ilk dozdan sonra gece boyunca bir tedavi merkezinde sürekli EKG ile gözlenmelidir.

GİLENYA; son 6 ay içinde miyokard enfarktüsü, unstabil anjina, inme, geçici iskemik atak (GIA), hastaneye yatış gerektiren dekompanse kalp yetmezliği ya da Sınıf III/IV kalp yetmezliği geçiren hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

GİLENYA tedavisine başlanması kalp atım hızında azalmaya neden olabileceğinden ve QT aralığını uzatabileceğinden, ilk doz uygulamasından önce veya 6 saatlik gözlem süresince uzamış QTc aralığı (erkekler için >450 milisaniye, kadınlar için >470 milisaniye) olan ya da QT uzaması açısından ek risk (örn. hipokalemi, hipomagnezemi, konjenital uzun QT sendromu) altında olan ya da bilinen torsades de pointes riskinin söz konusu olduğu, QT aralığını uzatıcı ilaçlar (örn., sitalopram, klorpromazin, haloperidol, metadon, eritromisin) ile eşzamanlı tedavi almakta olan hastalarda GİLENYA kullanılmamalıdır. Bu tür hastalarda ancak beklenen faydalar, potansiyel risklere ağır bastığında GİLENYA tedavisi düşünülmelidir. Eğer tedavi düşünülüyorsa, tedavi öncesinde bu hastaların, bir kardiyoloji uzmanından tavsiye alması önerilmektedir. Bu hastalar ilk dozdan sonra gece boyunca bir tedavi merkezinde sürekli EKG ile gözlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Beta blokörler, kalp atım hızını düşüren kalsiyum kanal blokörleri (örn., verapamil, diltiazem veya ivabradin) ya da kalp atım hızını düşürme olasılığı olan diğer ilaçlar (örn., digoksin, antikolinesteratik ilaçlar veya pilokarpin) ile eşzamanlı tedavi görmekte olan hastalarda GİLENYA ile deneyim sınırlıdır. GİLENYA tedavisine başlanması ayrıca kalp atım hızının yavaşlamasına da neden olduğundan GİLENYA ile bu ilaçların eşzamanlı kullanımı şiddetli bradikardiye veya kalp bloğuna neden olabilir. Kalp atım hızı üzerindeki potansiyel ilave etki nedeniyle, bu ilaçları kullanmakta olan hastalarda GİLENYA tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Bu tür hastalarda ancak beklenen faydalar, potansiyel risklere ağır bastığında GİLENYA 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. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Klinik veriler, GİLENYA'nın kalp atım hızı üzerindeki en yüksek etkinin ilk dozdan sonra olduğunu, bununla birlikte tedavinin başlatılmasından sonra ortalama 2-4 hafta süreyle kalp atım hızı üzerindeki etkilerin daha hafif olduğunu, bu süre sonrasında ise kalp atım hızının genellikle başlangıçtaki değerlere döndüğünü göstermektedir. Hekimler, hastaların bildirdiği kardiyak semptomlara karşı dikkatli olmalıdır.

GİLENYA, sınıf Ia (örn., kinidin, disopiramid) veya sınıf III (örn., amiodaron, sotalol) antiaritmik ilaçlar ile tedavi gerektiren aritmileri olan hastalarda araştırılmamıştır. Sınıf Ia ve sınıf III antiaritmik ilaçlar, bradikardisi olan hastalarda torsades de pointes vakaları ile ilişkilendirilmiştir. GİLENYA tedavisine başlanması, kalp atım hızında düşüşe neden olduğundan, GİLENYA'nın bu ilaçlar ile eşzamanlı kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Tedavinin Bırakılmasının Ardından Tekrar Başlatılması

GİLENYA'nın tekrar kullanılmaya başlanması ile kalp atım hızı ve AV ileti üzerindeki etkiler yeniden görülebilir ve bu nedenle ilk doz uygulamasındaki önlemler (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) aynen geçerlidir. İlk doz gözlemi aşağıdaki durumlarda tekrarlanmalıdır:

- 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.

Enfeksiyonlar:

GİLENYA'nın temel bir farmakodinamik etkisi periferik lenfosit sayısında doza bağımlı olarak başlangıç değerlerinin % 20-30 oranında azalmasıdır. Bu durum lenfositlerin geri dönüşümlü olarak lenfoid dokularda alıkonulmasından kaynaklanmaktadır (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikleri).

GİLENYA 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 kesilmiştir.

Ciddi aktif enfeksiyonu olan hastalarda bu sorun çözülmeden GİLENYA tedavisine başlangıç ertelenmelidir.

GİLENYA tedavisi başlatılmadan önce, suçiçeği geçirmemiş veya varisella zoster virüsüne (VZV) karşı aşılanmamış hastalar VZV antikorları açısından test edilmelidir. GİLENYA ile tedavi başlatılmadan önce antikor açısından negatif hastalara VZV aşısı yapılmalı ve ardından GİLENYA ile tedavinin başlatılması aşının tam etki göstermesini sağlamak için 1 ay ertelenmelidir.

GİLENYA'nın immün sistem etkileri (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikleri) enfeksiyon riskini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu nedenle tedavi sırasında enfeksiyon semptomları olan hastalarda etkili tanısal ve terapötik stratejiler uygulanmalıdır. Tedavinin bırakılmasını takiben fingolimodun eliminasyonu iki aya kadar sürebilir ve bu nedenle enfeksiyon açısından takip bu periyotta da devam etmelidir. Hastalara fingolimodu bıraktıktan sonra 2 aya kadar enfeksiyon semptomlarını bildirmeleri söylenmelidir.

Pazarlama sonrasında izole kriptokok menenjit (bir mantar enfeksiyonu) vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Kriptokok menenjit 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 menenjit 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).

İlave immün sistem etkilerine ilişkin risk nedeniyle anti-neoplastik, immünosupresif veya immün düzenleyici tedaviler ile eşzamanlı uygulamada dikkat gösterilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

GİLENYA kullanan hastalara enfeksiyon belirtilerini doktorlarına bildirmeleri talimatı verilmelidir. Hastada ciddi bir enfeksiyon gelişirse GİLENYA tedavisinin durdurulması düşünülmeli ve tedaviye tekrar başlamadan önce fayda-risk profili dikkate alınmalıdır.

Aşılama:

Aşılama GİLENYA ile tedavi sırasında ve sonrasında iki aya kadar daha az etkili olabilir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri; Tedavisinin durdurulması). Canlı attenüe aşılardan kullanımından kaçınılmalıdır.

Maküler ödem:

GİLENYA 0.5 mg ile tedavi edilen hastaların % 0.4'ünde özellikle tedavinin ilk 3-4 ayında görme kusuru ile birlikte olan veya olmayan maküler ödem geliştiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu nedenle tedavi başlatıldıktan sonraki 3-4. ayda oftalmolojik bir değerlendirme önerilmektedir. Hastalar GİLENYA ile tedavi sırasında herhangi bir zamanda görme bozukluğu bildirirse, makülayı da içeren fundus değerlendirmesi yapılmalıdır.

Üveit öyküsü olan hastalar ve diabetes mellituslu hastalar maküler ödem açısından artmış risk taşımaktadır (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). GİLENYA eşlik eden diabetes mellituslu olan multipl skleroz hastalarında araştırılmamıştır. Diabetes mellituslu veya üveit öyküsü olan hastaların GİLENYA tedavisine başlamadan önce oftalmolojik bir değerlendirmeden geçmeleri ve GİLENYA tedavisi sırasında takip değerlendirmeleri yaptırımları önerilmektedir.

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

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 ≤ 13.0 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 çalışmalarda QT uzaması açısından risk taşıyan hastalar dahil edilmemiştir. QTc aralığını uzatabilecek ilaçlardan veya hipokalemi, konjenital QT uzaması, konjestif kalp hastalığı, sınıf Ia (örn., kinidin, disopiramid) veya sınıf III (örn., amiodaron, sotalol) antiaritmik ilaçların eşzamanlı olarak uygulanması gibi ilgili risk faktörlerini taşıyan hastalarda kullanımdan kaçınılmalıdır.

Gebelik:

GİLENYA tedavisinin başlatılmasından önce çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara fetüse gelebilecek potansiyel riskler ve GİLENYA ile tedavi sırasında etkili doğum kontrol yöntemi ihtiyacına ilişkin danışmanlık sağlanmalıdır. Tedavinin bırakılması durumunda bileşiğin vücuttan elimine edilmesi yaklaşık 2 ay alacağından fetüse risk potansiyeli devam edebilir ve bu periyotta doğum kontrolü için uygun yöntemler kullanılmalıdır.

Karaciğer fonksiyonu:

GİLENYA ile tedavi edilen multipl sklerozlu hastalarda çoğunlukla alanin aminotransferaz (ALT) artışı olmak üzere hepatik enzimlerde artış bildirilmiştir.

Klinik çalışmalar sırasında, plasebo alan hastaların % 2'sinde, 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 kullanan hastaların % 2'si ve plasebo kullanan hastaların % 1'inde NÜS'ün 5 katı artış meydana geldiği gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda, artış NÜS'ün 5 katını geçtiğinde fingolimod tedavisi bırakılmıştır. Bazı hastalarda tekrar maruziyet durumunda ALT'de artışlar nüksetmiş olup, bu durum fingolimodla ilişkiyi desteklemektedir. Artışların çoğu ilk 12 ay içinde meydana gelmiştir. Serum transaminaz düzeyleri fingolimod bırakıldıktan sonra yaklaşık 2 ay içinde normale dönmüştür.

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

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

GİLENYA 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, ve 6. ayında ve sonrasında periyodik olarak takip edilmelidir. Karaciğer transaminazları NÜS'ün 5 katından fazla artarsa, serum bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) ölçümü dahil daha sık takip gerçekleştirilmelidir. Karaciğer transaminazlarının NÜS'ün 5 katının üzerinde olduğu tekrar tekrar doğrulanırsa, GİLENYA ile tedavi bırakılmalı ve sadece karaciğer transaminaz değerleri normale döndüğünde tekrar başlatılmalıdır.

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

Geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası ortamda 0.5 mg dozda seyrek geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bildirilen semptomlar ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, değişken mental durum, görme bozuklukları ve nöbeti içermiştir. Geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu semptomları genellikle geri dönüşümlü olmakla birlikte, iskemik inme veya serebral hemorajiye dönüşebilir. Tanı ve tedavide bir gecikme kalıcı nörolojik sekele yol açabilir. Bu sendromdan şüphelenilirse, GİLENYA bırakılmalıdır.

Serolojik testle etkileşim:

Fingolimod ikincil lenfoid organlarda redistribüsyon nedeniyle kan lenfosit sayısını azalttığından, GİLENYA 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 GİLENYA ile tedavi edilmesi durumunda özel dikkat önerilmektedir.

MS klinik çalışmalarında, fingolimod 0.5 mg ile tedavi edilen hastalar sistolik basınçta yaklaşık 2 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 % 6.1'inde, plasebo kullanan hastaların ise % 3.8'inde advers olay olarak bildirilmiştir. Bu nedenle kan basıncı GİLENYA ile tedavi sırasında düzenli olarak takip edilmelidir.

Respiratuvar etkiler:

GİLENYA 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. GİLENYA şiddetli solunum hastalığı, pulmoner fibrozisi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

İmmünosupresif veya immünomodülatör tedavilerle önceki tedavi:

Hastalar teriflunomid, dimetil fumarat veya alemtuzumab tedavilerinden Gilenya tedavisine geçirildiğinde Gilenya'nın etkililiği ve güvenliliğinin değerlendirildiği çalışmalar mevcut değildir. Hastalar bir başka hastalık modifiye edici tedaviden Gilenya'ya 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 Gilenya başlatılmadan önce bir tam kan sayımı önerilmektedir.

Hastalar nötropeni gibi ilgili tedaviyle ilişkili anomali görülmediği sürece beta-interferon veya glatiramer asetatın GİLENYA tedavisine doğrudan geçebilir, bir arınma dönemi gerekli değildir.

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

Natalizumabın uzun yarılanma ömrü nedeniyle, GİLENYA tedavisinin hemen başlatılması durumunda, natalizumabın bırakılmasını takiben 2-3 aya kadar eşzamanlı maruziyet ve böylece eşzamanlı immün etkiler meydana gelebilir. Bu nedenle hastalar natalizumabdan GİLENYA kullanımına geçtiğinde dikkat gösterilmelidir.

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 en az 3.5 aydan daha kısa olmalıdır. Hastalar natalizumab veya teriflunomidden Gilenya'ya geçirildiğinde, potansiyel eşzamanlı immün etkilere dikkat edilmelidir.

Alemtuzumab yoğun ve uzun süren immünoşpresif etkilere sahiptir. Bu etkilerin gerçek süresi bilinmediğinden, alemtuzumab sonrasında Gilenya 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.

Tedavinin durdurulması:

GİLENYA ile tedaviyi durdurmaya yönelik bir karar alındığında, yarılanma ömrüne dayanarak fingolimodun dolaşımından temizlenmesi için 6 haftalık tedavisiz bir aralık gereklidir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Lenfosit sayısı tipik olarak tedavinin durdurulmasının 1-2 ayı içinde normal aralığına dönmektedir (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikleri). Bu süre içerisinde diğer tedavilere başlanması fingolimoda eşzamanlı bir maruziyetle sonuçlanacaktır. GİLENYA'nın bırakılmasından hemen sonra immünoşpresanların kullanımı immün sistem üzerinde ilave bir etkiye yol açabilir, bu nedenle de dikkat gösterilmelidir.

Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün her kapsülde düşük miktarda mannitol içerir. Bu miktarın istenmeyen bir etkiye yol açması beklenmemektedir.

Bu tıbbi ürün sadece kapsül baskı mürekkebinin içerisinde düşük miktarda alkol ve propilen glikol içermektedir. Bu miktarın istenmeyen bir etkiye yol açması beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Diyabetik hastalar

GİLENYA diabetes mellituslu hastalarda artmış maküler ödem riski potansiyeli nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

QT aralığını uzatan ilaçlar:

GİLENYA, QT aralığını uzatan ilaçlarla tedavi gören hastalarda araştırılmamıştır. Bradikardi görülen hastalarda QT aralığını uzatan ilaçların kullanımı, torsades de pointes ile ilişkilendirilmiştir. GİLENYA tedavisine başlanması kalp atım hızında azalmaya neden olduğundan ve QT aralığını uzatabileceğinden, torsades de pointes riski söz konusu olduğu için, QT uzatıcı ilaçlar (örn., sitalopram, klorpromazin, haloperidol, metadon, eritromisin, sınıf Ia ve sınıf III antiaritmikler) ile eşzamanlı tedavi almakta olan hastalar, bir tedavi merkezinde gece boyunca sürekli EKG ile izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu tür hastalarda ancak beklenen faydalar, potansiyel risklere ağır bastığında GİLENYA tedavisi

düşünülmelidir. Eğer tedavi düşünülüyorsa, tedavi öncesinde bu hastalar, kardiyoloji konsültasyonundan geçmelidir ve GİLENYA ile tedavi edildikleri takdirde, ilk dozdan sonra gece boyunca bir tedavi merkezinde sürekli EKG ile gözlenmelidir.

Kalp atım hızını azaltan ya da AV ileti hızını yavaşlatan ilaçlar (örn., beta blokörler veya diltiazem):

Kalp atım hızını ya da AV iletimini yavaşlatan ilaçlar (örn., beta blokörler, digoksin ya da diltiazem veya verapamil gibi kalp atım hızını yavaşlatan kalsiyum kanal blokörleri) ile eşzamanlı tedavi gören hastalarda GİLENYA deneyimi sınırlıdır. GİLENYA tedavisinin başlatılması kalp atım hızında ilave bir yavaşlamaya sebep olabileceğinden, GİLENYA'nın başlatılması sırasında bu maddelerin eşzamanlı kullanımı şiddetli bradikardi ve kalp bloku ile ilişkili olabilir. GİLENYA başlatılmasından önce, kalp hızını ya da AV iletimini yavaşlatmayan ilaçlara geçiş olasılığı hakkında bu ilaçları reçete eden hekimin önerisi alınmalıdır. Tedavi değişikliği yapamayan hastalar, ilk dozdan sonra gece boyunca sürekli EKG monitorizasyonu ile gözlenmelidir.

Anti-neoplastik, immünosupresif veya immün düzenleyici tedaviler:

Anti-neoplastik, immünosupresif (kortikosteroidler dahil) veya immün düzenleyici tedaviler ilave immün sistem etkilerini artırma riski nedeniyle eşzamanlı olarak dikkatli kullanılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Kortikosteroidler ile dozaj ve tedavi süresine ilişkin spesifik kararlar, klinik muhakeme kullanılarak verilmelidir. Kısa bir kortikosteroid kürünün (çalışma protokolüne göre 5 güne kadar) eşzamanlı olarak uygulanması, Faz III klinik çalışmalarda plaseboya kıyasla fingolimod ile tedavi edilen hastalarda genel enfeksiyon oranını artırmamıştır. (Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu bilgiye dayalı olarak, kısa kortikosteroid kürleri (5 güne kadar) GİLENYA tedavisi ile birlikte kullanılabilir.

Hastalar natalizumab, teriflunomide veya mitoksantron gibi immün etkileri olan uzun etkili tedavilerden geçirilirken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, İmmünosupresanlarla önceki tedavi).

Aşı:

GİLENYA ile tedavi sırasında ve sonrasında iki aya kadar aşılama daha az etkili olabilir. Canlı attenüe aşılarda kullanılması enfeksiyon riski taşıyabileceğinden, bu durumdan kaçınılmalıdır.

Farmakokinetik etkileşimler:

Diğer maddelerin fingolimod üzerindeki farmakokinetik etkileri:

Fingolimod başlıca CYP4F2 ile metabolize edilir. CYP3A 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.

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.

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 (ivabradin, verapamil veya diltiazem gibi), digoksin, antikolinesteratik ajanlar veya pilokarpin gibi diğer maddeleri kullanan hastalarda GİLENYA ile tedavi başlatılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Bu tip hastalarda GİLENYA 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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

GİLENYA tedavisinin başlatılmasından önce çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara fetüse gelebilecek potansiyel riskler ve GİLENYA ile tedavi sırasında etkili doğum kontrol yöntemi ihtiyacına ilişkin danışmanlık sağlanmalıdır. Tedavinin bırakılması durumunda bileşiğin vücuttan elimine edilmesi yaklaşık 2 ay alacağından fetüse risk potansiyeli devam edebilir ve bu periyotta doğum kontrolü için etkin yöntemler kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda tedaviye başlanmadan önce gebelik testi sonuçlarının negatif olduğu kontrol edilmelidir. Tedavi esnasında hasta hamile kalmamalı ve aktif korunma yöntemleri önerilmelidir. GİLENYA kullanımı esnasında hamile kalırsa, GİLENYA tedavisinin kesilmesi önerilir.

Gebelik dönemi

Fingolimod hidroklorür'ün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri). İnsanlara yönelik risk bilinmemektedir.

Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebe olan veya gebe olabilecek kadınlarda GİLENYA kullanımı sadece potansiyel faydaların fetüse potansiyel riskleri haklı çıkardığı durumlarda düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon; Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)).

Hayvan çalışmaları fetal kayıp ve organ kusurları, dikkate değer şekilde persistan trunkus arteriosus ve ventriküler septal kusur dahil olmak üzere üreme toksisitesini göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri). Ayrıca fingolimoddan etkilenen reseptörün (sflngozin-1-fosfat reseptörü) embriyogenez sırasında vasküler oluşuma dahil olduğu bilinmektedir. řu anda insanlarda kardiyovasküler malformasyonların bulunup, bulunamayacağı bilinmemektedir. Gebe kadınlarda fingolimod kullanımıyla ilgili veriler çok kısıtlıdır. Klinik çalışmalarda gebelik tanısı zamanında fingolimoda maruz kalan hastalarda 20 gebe rapor edilmekle birlikte, GİLENYA'nın gebelikteki güvenilirliği ile ilgili sonuçları çıkarmak için veriler çok kısıtlıdır.

Doğum sancısı ve doğum:

Fingolimodun doğum sancısı ve doğum üzerindeki etkileri ile ilgili herhangi bir veri yoktur.

Laktasyon dönemi

Fingolimod hidroklorür GİLENYA'nın terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek düzeyde anne sütüne geçmektedir. Fingolimodun, tedavi edilmekte olan laktasyon dönemindeki hayvanların sütlerine, maternal plazmada bulunandan 2-3 kat daha yüksek konsantrasyonlarda geçtiği saptanmıştır (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri). Emzirilen bebeklerde fingolimoddan kaynaklanan ciddi advers ilaç reaksiyonlarına ilişkin potansiyel risk nedeniyle, GİLENYA kullanan kadınlar emzirmemelidir.

Üreme yeteneđi / Fertilité

Klinik öncesi çalışmalardan elde edilen veriler fingolimodun azalmış fertilitéye ilişkin artmış bir risk ile ilişkili olmayacağını düşündürmektedir.

Mevcut veriler GİLENYA'nın erkek aracılı fetal toksisiteye ilişkin bir artışa sebep olabileceğini düşündürmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GİLENYA'nın araç ve makine kullanımı üzerine bilinen etkisi yoktur.

Ancak GİLENYA ile tedavi başlatıldığında bazen baş dönmesi veya sersemlik görülebilir. GİLENYA tedavisi başlatıldığında, hastaların 6 saatlik bir süre boyunca gözlenmeleri önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Bradikardi).

4.8. İstenmeyen etkiler

GİLENYA güvenlilik popülasyonu, tekrarlayan–düzelen tip (relapsing–remitting) multipl sklerozu olan hastalarla yürütülen iki Faz III plasebo kontrollü klinik çalışmadan ve bir Faz III aktif kontrollü klinik çalışmadan elde edilmiştir. GİLENYA kullanan (0.5 veya 1.25 mg doz) toplam 2431 hastayı içerir. Çalışma D2301 (FREEDOMS) fingolimod ile tedavi edilen 854 multipl sklerozlu hastada (plasebo: 418) yapılan 2 yıllık plasebo kontrollü klinik bir çalışmadır. Çalışma D2309 (FREEDOMS II) fingolimod ile tedavi edilen 728 multipl sklerozlu hastada (plasebo: 355) yürütülen 2 yıllık plasebo kontrollü bir klinik çalışmadır. Bu çalışmada önerilen terapötik doz 0.5 mg için en ciddi istenmeyen etkiler tedavinin başlatılması ile enfeksiyonlar, maküler ödem ve geçici atriyo-ventriküler bloklar olmuştur. 0.5 mg dozda en sık görülen istenmeyen etkiler (insidans \geq % 10) baş ağrısı, grip, sinüzit, diyare, sırt ağrısı, karaciğer enzimi artışları ve öksürük olmuştur. GİLENYA 0.5 mg için tedaviye ara verilmesine yol açan % 1'den yüksek bir insidanda en sık rapor edilen advers olay ALT artışı olmuştur. (% 2.2).

D2302 Transforms çalışmasında (fingolimod ile tedavi olan multipl sklerozlu 849 hastada karşılaştırma ajanı olarak interferon beta-1a kullanan 1 yıllık kontrollü bir çalışma) istenmeyen etkiler, çalışma süresindeki farklılıklar dikkate alınarak genellikle plasebo kontrollü çalışmalara benzer olmuştur.

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). Her bir sıklık gruplandırması içinde advers olaylar azalan ciddiyetlerine göre derecelendirilir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: İnfluenza, sinüzit

Yaygın: Bronşit, Herpes zoster, Tinea versicolor

Yaygın olmayan: Pnömoni

Bilinmiyor**: Kriptokok enfeksiyonları

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın: Lökopeni, lenfopeni

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Depresyon

Yaygın olmayan: Depresyonda olma hali

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, migren

Seyrek*: Geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu

Göz bozuklukları

Yaygın: Bulanık görüŖ

Yaygın olmayan: Maküler ödem

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Bradikardi, atrioventriküler blok

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Hipertansiyon

Solunum sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Öksürük

Yaygın: Dispne

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Diyare

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Egzama, saç dökülmesi, kaşıntı

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik bozuklukları

Çok yaygın: Sırt ağrısı

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Asteni

Laboratuvar bulguları

Çok yaygın: Karaciğer enzimleri artışı (ALT, GGT ve AST'de artış)

Yaygın: Kan trigliseritleri artışı

Yaygın olmayan: Nötrofil sayısında azalma

* FREEDOMS, FREEDOMS II ve TRANSFORMS çalışmalarında bildirilmemiştir. Sıklık kategorisi tüm klinik çalışmalarda fingolimoda yaklaşık 10,000 hastalık tahmini bir maruziyeti temel almıştır.

** Pazarlama sonrasında izole kriptokok menenjitli vakaları dahil kriptokok enfeksiyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Enfeksiyonlar:

Multipl skleroz klinik çalışmalarında 0.5 mg dozdaki genel enfeksiyon (% 65.1) oranı plaseboya benzer bulunmuştur. Ancak bronşit, herpes zoster ve pnömoni GİLENYA ile tedavi edilen hastalarda daha yaygın bulunmuştur. Ciddi enfeksiyonlar plasebo grubunda %1.4'e karşı fingolimod 0.5 mg grubunda %1.6'lık bir oranda meydana gelmiştir.

Multipl skleroz relapslarının tedavisi için uzun süreli eşzamanlı kortikosteroid kullanımı (5 günden fazla) kapsamında çok nadir ölümcül VZV enfeksiyonu vakaları görülmekle birlikte,

eşzamanlı tedavi ve ölümcül sonuç arasında nedensel bir ilişki belirlenmemiştir. Eşzamanlı kısa kortikosteroid kürü uygulaması (çalışma protokolü başına 5 güne kadar) Faz III klinik çalışmalarda plaseboya kıyasla fingolimod ile tedavi edilen hastalarda genel enfeksiyon oranını artırmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Çok nadir olarak ölümcül sonuca sahip diğer herpes viral enfeksiyonu vakaları bildirilmiştir. Bununla birlikte, GİLENYA ile nedensel ilişki belirlenmemiştir.

Maküler Ödem:

Klinik çalışmalarda maküler ödem 0.5 mg'lık önerilen GİLENYA dozu ile tedavi edilen hastaların % 0.4'ünde 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. Maküler ödem genellikle ilacın bırakılmasından sonra spontan olarak iyileşmiş veya düzelmiştir. Tekrar uygulamadan sonraki nöks riski değerlendirilmemiştir.

Maküler ödem insidansı üveit öyküsü olan multipl sklerozlu hastalarda artmıştır (üveit öyküsü yokluğunda yaklaşık % 0.6'ya karşı üveit öyküsü varlığında % 17).

GİLENYA diabetes mellituslu multipl skleroz hastalarında araştırılmamıştır. Diabetes mellituslu hastaların dahil edildiği böbrek nakli klinik çalışmalarında GİLENYA 2.5 mg ve 5 mg ile tedavi maküler ödem insidansında 2 katlık bir artışla sonuçlanmıştır. Bu nedenle diabetes mellituslu multipl skleroz hastalarının maküler ödem için daha yüksek bir risk taşıması beklenmektedir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Bradikardi:

GİLENYA tedavisinin başlatılması kalp atım hızında geçici bir azalma ile sonuçlanmakta olup, ayrıca atriyo-ventriküler ileti gecikmeleri ile de ilişkili olabilir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Multipl skleroz klinik çalışmalarında ilk dozdan sonra kalp hızındaki ortalama maksimum azalma, GİLENYA 0.5 mg için ortalama kalp hızında dakikada 8 atışlık azalmalarla doz ertesi 4-5 saatte görülmüştür. GİLENYA 0.5 mg kullanan hastalarda dakikada 40 atış altındaki 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.

Multipl skleroz klinik programında ilacın başlanmasını takiben GİLENYA 0.5 mg kullanan hastaların % 4.7'sinde, intramüsküler interferon beta-1a kullanan hastaların % 2.8'inde ve plasebo kullanan hastaların % 1.6'inde birinci derece atriyo-ventriküler blok (elektrokardiyogramda uzamış PR aralığı) tespit edilmiştir. GİLENYA 0.5 mg kullanan hastaların % 0.2'inden azında ikinci derece atriyo-ventriküler blok tespit edilmiştir.

Klinik çalışmalarda ve 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, GİLENYA ile altı saatlik gözlem dönemi sırasında izole, geçici, kendiliğinden ortadan kalkan tam AV bloku gözlenmiştir. Hastalar kendiliğinden düzelmiştir.

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 GİLENYA ile olan ilişkisi kesin değildir.

Kan basıncı:

Multipl skleroz klinik çalışmalarında GİLENYA 0.5 mg tedavinin başlatılmasından yaklaşık 1 ay sonra sistolik basınçta yaklaşık 2 mmHg ve diyastolik basınçta yaklaşık 1 mmHg'lik ortalama artışla ilişkili bulunmuştur. Bu artış devam eden tedavi ile kalıcı olmuştur. GİLENYA 0.5 mg kullanan hastaların % 6.5'inde ve plasebo kullanan hastaların % 3.3'inde hipertansiyon rapor edilmiştir.

Karaciğer fonksiyon testleri:

GİLENYA ile tedavi edilen multipl sklerozlu hastalarda çoğunlukla alanin aminotransferaz (ALT) artışı olmak üzere hepatit enzimlerinde artış bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda, GİLENYA 0.5 mg ile tedavi edilmiş hastaların %8.0 ve %1.8'i, ALT'nin serumdaki düzeylerinde sırasıyla $\geq 3x$ ULN ve $\geq 5x$ ULN olmak üzere asemptomatik yükselme yaşamıştır; aynı yükselme değerleri plasebo grubundaki hastaların sırasıyla %1.9 ve %0.9'unda gözlenmiştir. Olayların büyük kısmı 6-9 ay içinde meydana gelmiştir. ALT düzeyleri, GİLENYA'nın bırakılmasından sonra yaklaşık 2 ay içinde normale dönmüştür. $\geq 5x$ ULN ALT yükselmeleri yaşamış ve GİLENYA tedavisine devam etmiş hastalardaki ALT seviyeleri ise yaklaşık 5 ay içinde normale dönmüştür (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Sinir sistemi bozuklukları:

Klinik çalışmalarda, daha yüksek dozlarda (1.25 veya 5.0 mg) fingolimod ile tedavi edilen hastalarda meydana gelen sinir sistemini içeren nadir olaylar iskemik ve hemorajik inmeler, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu, ve akut yaygın ensefalomyelit benzeri olaylar gibi nörolojik atipik bozuklukları içerir. Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde 0.5 mg dozunda nadir olarak posterior reversibl ensefalopati sendromu bildirilmiştir.

Vasküler olaylar:

Yüksek dozlarda (1.25 mg) fingolimod tedavisi alan hastalarda nadir olarak periferik arteriyel oklusif hastalık vakaları meydana gelmiştir.

Respiratuvar sistem:

GİLENYA tedavisi ile, karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi 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.

Lenfomalar:

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası ortamda lenfoma vakaları bildirilmiştir. Bildirilen vakalar B-hücreli ve T-hücreli lenfomaları da içerecek şekilde heterojen yapıdadır. GİLENYA ile olan ilişki halen belirsizdir.

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.

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 (iç çapı <2 mm olan bronşöller) reaktivitesi ile klinik olarak tutarlı hafif nefes darlığı veya rahatsızlığı bildirmiştir.

GİLENYA, bradikardiye ve AV ileti bloklarına (tam AV bloğu dahil) neden olabilmektedir. Kalp atım hızındaki düşüş genellikle ilk dozdan sonraki bir saat içerisinde başlar ve çoğu hastada ilk 6 saatte en üst düzeydedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

GİLENYA tedavisinde doz aşımı durumunda, hastalar bir tıp merkezinde sürekli EKG ile gece boyunca gözlenmeli ve düzenli olarak kan basıncı ölçülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif immünosupresanlar

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 nöral hücrelerde yerleşik S1P reseptörü 1'e bağlanmak üzere kolaylıkla kan beyin bariyerini geçer. Lenfositlerdeki S1P'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 patolojik lenfosit hücrelerinin (pro-

enflamatuvar Th17 hücreleri dahil) 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:

Kandaki immün hücre sayısı üzerindeki 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/ μ L'lik en düşük lenfosit sayımına veya başlangıcın yaklaşık % 30'una ulaşır. Hastaların yüzde on sekizi en az bir durumda 200 hücre/ μ L 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 4.8 İstenmeyen etkiler). Kalp atım hızı birinci günden sonra kademeli olarak artar, kronik tedavinin bir ayı içinde başlangıç düzeylerine döner. Kalp hızına ilişkin diüurnal varyasyon ve egzersize yanıt dahil olmak üzere kalbin otonom yanıtları fingolimod tedavisinden etkilenmez. Fingolimod tedavisinin başlatılması ile atriyal erken kasılmalarda bir artış görülmekle birlikte atriyal fibrilasyon/çarpıntı veya ventriküler aritmi veya ektopi oranında bir artış görülmez. Fingolimod tedavisi kardiyak çıkışta bir azalma ile ilişkili değildir. Kalp hızında fingolimod tarafından indüklenen bir azalma atropin, izoprenalin veya salmeterol ile geri döndürülebilir.

İki hafta boyunca 0.5 ve 1.25 mg'lık tekli veya çoklu dozlarla uygulanan fingolimod tedavisi, hava yolu direncinde zorlu vital kapasite(FEV_1) 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.

Kararlı durumda 1.25 veya 2.5 mg fingolimod dozlarına ilişkin kapsamlı bir QT aralığı çalışmasında, fingolimoda ilişkin negatif bir kronotropik etki halen mevcutken, fingolimod tedavisi ≤ 13.0 ms % 90 GA üst sınırına sahip bir QTcI uzaması ile sonuçlanmıştır. Fingolimod ve QTcI uzamasına ilişkin doz maruziyeti-yanıt ilişkisi söz konusu değildir. Fingolimod tedavisi ile ilişkili, QTcI'ya ilişkin mutlak veya başlangıçtan itibaren olan ve insidans artışı olarak belirtilebilecek bir değişiklik görülmemiştir. Multipl skleroz çalışmalarında klinik olarak QT aralığına ilişkin bir uzama görülmemiştir. GİLENYA'nın etkililiği tekrarlayan-düzelen tip multipl sklerozlu hastalarda GİLENYA 0.5 mg ve 1.25 mg'ın günde bir kez uygulanan dozlarını değerlendirilen iki çalışmada gösterilmiştir. Her iki çalışmada da randomizasyondan önceki 2

yılda en az 2 klinik atak veya randomizasyondan önceki 1 yılda en az 1 klinik atak geçirmiş ve 0 ila 5.5 arasında bir Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skalası (EDSS) değerine sahip hastaları dahil etmiştir. Aynı hasta grubunu hedefleyen üçüncü bir çalışma GİLENYA için yapılmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Çalışma D2301 (FREEDOMS) en azından önceki 3 ayda herhangi bir interferon-beta veya glatiramer asetat kullanmamış ve en azından önceki 6 ayda herhangi bir doz natalizumab kullanmamış tekrarlayan-düzelen tip multipl sklerozlu hastalarda 2 yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz III çalışma olarak tasarlanmıştır.

Bu çalışmanın bulguları Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1:Çalışma D2301(FREEDOMS):Ana sonuçlar

	GİLENYA 0.5 mg	Plasebo
Klinik Sonlanım Noktaları		
Yıllık atak oranı (birincil sonlanım noktası)	0.18**	0.40
24. ayda atak yaşamadan kalan hasta yüzdesi	% 70	% 46
3 aylık doğrulanmış özürlülük ilerleme riski yüzdesi [†]	% 17	% 24
Tehlike oranı (% 95GA)	0.70 (0.52, 0.96)*	
MRG Sonlanım Noktaları		
Yeni veya yeni büyüyen T2 lezyonu sayısının 24 aydaki medyanı (ortalama)	0.0 (2.5)**	5.0 (9.8)
24. ayda Gd-tutan lezyon sayısı medyanı (ortalama)	0.0 (0.2)	0.0 (1.1)
24 aydaki beyin hacmindeki yüzde değişikliğin medyanı (ortalama)	-0.7 (-0.8)	-1.0 (-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.		

Çalışma D2309 (FREEDOMS II) [194] Çalışma D2301'inkine (FREEDOMS) benzer bir tasarıma sahiptir: önceki en az 3 ayda interfeon-beta ya da glatiramer asetat kullanmamış ve önceki en az 6 ayda natalizumab kullanmamış relapsa remisyonunda seyreden multipl sklerozlu hastalarda yürütülen 2 yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz III çalışmadır. Bu çalışmanın bulguları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2:FREEDOMS II Çalışmasının Klinik ve MRG Bulguları

	GİLENYA 0.5 mg	Plasebo
Klinik sonlanım noktaları		
Yıllık relaps oranı (birincil sonlanım noktası)	0.21**	0.40
24. ayda relapsız kalan hasta yüzdesi	% 71.5**	% 52.7

	GİLENYA 0.5 mg	Plasebo
3 aylık doğrulanmış özürlülük ilerleme riski yüzdesi [†]	% 25	% 29
Tehlike oranı (% 95GA)	0.83 (0.61, 1.12)	
MRG sonlanım noktaları		
Yeni veya yeni büyüyen T2 lezyonu sayısının 24 aydaki medyanı (ortalama)	0.0 (2.3)**	4.0 (8.9)
24. ayda Gd-tutan lezyon sayısı medyanı (ortalama)	0.0 (0.4)**	0.0 (1.2)
24 aydaki beyin hacmindeki yüzde değişikliğin medyanı (ortalama)	-0.71 (-0.86)**	-1.02 (-1.28)
[†] Özürlülük ilerlemesi 3 ay sonra doğrulananan 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.		

Çalışma D2302 (TRANSFORMS) önceki 6 ayda natalizumab kullanmamış RRMS'li hastalarda 1 yıllık, randomize, çift kör, çift plasebo, aktif (interferon beta-1a) kontrollü bir Faz III çalışma olarak tasarlanmıştır. Bu çalışmanın bulguları Tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3:Çalışma 2'ye İlişkin Klinik Bulgular ve MRG Bulguları

	GİLENYA 0.5 mg	İnterferon beta-1a, 30 µg
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 (% 95GA)	0.71 (0.42, 1.21)	
MRG Sonlanım Noktaları		
Yeni veya yeni büyüyen T2 lezyonu sayısının 24 aydaki medyanı (ortalama)	0.0 (1.7)**	1.0 (2.6)
12. ayda Gd-tutan lezyon sayısı medyanı (ortalama)	0.0 (0.2)**	0.0 (0.5)
12 aydaki beyin hacmindeki yüzde değişikliğin medyanı (ortalama)	-0.2 (-0.3)**	-0.4 (-0.5)
[†] Özürlülük ilerlemesi 3 ay sonra doğrulananan Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skalası (EDSS)'da 1 puanlık artış olarak tanımlanır. ** p<0.001, *p<0.05 İnterferon beta-1a kıyasla Klinik sonlanım noktalarına ilişkin tüm analizler tedavi amaçlı düzende yapılmıştır. MRG analizleri değerlendirilebilir veri setini kullanmıştır.		

Çalışma D2301 (FREEDOMS) ve D2302'ye (TRANSFORMS) ilişkin toplanmış bulgular cinsiyet, yaş, önceki multipl skleroz tedavisi, başlangıçtaki hastalık etkinliği veya özürlülük

düzeyleri ile tanımlanan alt gruplarda karşılaştırma ajanına kıyasla yıllık atakoranına ilişkin tutarlı bir azalmayı göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Fingolimod emilimi yavaş (t_{maks} 12-16 saat) ve fazladır (\geq % 85, idrara çıkan radyoaktivite miktarı ve feçesteki metabolit miktarına dayalı olarak). Görünür mutlak oral biyoyararlanım yüksektir (% 93).

Besin alımı fingolimod veya fingolimod-fosfatın C_{maks} veya maruziyetini (EAA) değiştirmemektedir. Bu nedenle GİLENYA öğünlerden bağımsız olarak alınabilir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Kararlı durum kan konsantrasyonlarına günde bir kez uygulamayı takiben 1 ila 2 ay içinde erişilir ve kararlı durum düzeyleri başlangıç dozundan yaklaşık 10 kat daha büyüktür.

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 (>% 99.7). Fingolimod ve fingolimod-fosfatın proteine bağlanması renal veya hepatik bozuklukla değişmemektedir.

Fingolimod yaklaşık 1200 ± 260 L'lik bir dağılım hacmi ile vücut dokularına geniş ölçüde dağılır.

Radyoiodo-işaretli fingolimod ile tekli intravenöz doz alan dört sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışma, fingolimodun beyne girdiğini göstermiştir. Kararlı durumda 0.5 mg/gün GİLENYA 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.

Metabolizma:

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 [14 C] 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 klerensi 6.3 ± 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'si 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

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği fingolimod C_{maks} 'ı ve EAA'sını sırasıyla % 32 ve % 43 ve fingolimod-fosfat C_{maks} 'ı ve EAA'sını sırasıyla % 25 ve % 14 artırır. Sanal eliminasyon yarılanma ömrü ikisi için de değişmez. Böbrek yetmezliği olan hastalarda GİLENYA'ya ilişkin herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

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. Sanal eliminasyon yarılanma ömrü hafif karaciğer yetmezliğinde değişmezken, orta şiddetli ve şiddetli karaciğer yetmezliğinde % 49-50 uzamaktadır. Şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda, fingolimod fosfat C_{maks} değerini %22 azaltmış ve EAA değerini %38 artırmıştır. Fingolimod-fosfatın farmakokinetiği hafif veya orta şiddette hepatik bozukluğu olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Karaciğer yetmezliği fingolimod ve fingolimod-fosfatın parçalanmasında değişikliklere yol açmış olsa da, bu değişikliklerin boyutu fingolimod dozunun hafif ila orta şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf A, B) olan hastalarda ayarlanmasına gerek olmadığını düşündürmektedir. Ancak dikkatli olunmalıdır. Fingolimod şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda GİLENYA'nın güvenlilik ve etkililiği çalışılmamıştır. GİLENYA 18 yaş altındaki hastalarda kullanım için önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Popülasyon farmakokinetiğinden elde edilen bulgular ve eliminasyon mekanizması yaşlı hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmayacağını düşündürmektedir. Ancak 65 yaş üzerindeki hastalarda klinik deneyimler kısıtlıdır. Dikkatli kullanılmalıdır.

İrk:

Etnik kökenin fingolimod ve fingolimod fosfat farmakokinetiği üzerindeki etkileri klinik olarak anlamlı değildir.

Cinsiyet:

Cinsiyet fingolimod ve fingolimod-fosfat farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir.

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); sadece sıçanlarda kan damarları (vaskülopati) ve çeşitli türlerde sadece yüksek dozlarda hipofiz bezi, midenin ön bölümü, karaciğer, böbrek üstü bezleri, gastrointestinal sistem ve sinir sistemi (sıklıkla genel toksisite belirtileri ile ilişkili) olmuştur.

Sıçanlarda 0.5 mg dozda insan sistemik maruziyetine (EAA) dayalı olarak sınırın yaklaşık 50 katını temsil eden, 2.5 mg/kg'lık maksimum tolere edilebilir doza kadar oral fingolimod dozlarında yapılan 2 yıllık bir biyoanalizde karsinogenisiteye ilişkin herhangi bir kanıt gözlenmemiştir. Ancak 2 yıllık bir fare çalışmasında 0.5 mg günlük dozdaki insan sistemik maruziyetine dayalı olarak (EAA) sınırın yaklaşık 6 katını temsil eden 0.25 mg/kg ve daha yüksek dozlarda artmış bir malign lenfoma insidansı görülmüştür.

Fingolimodun bir Ames testinde ve bir L5178Y fare lenfoma hücre hattında *in vitro* mutajenik olmadığı görülmüştür. V79 Çin hamster akciğer hücrelerinde *in vitro* herhangi bir klastojenik etki görülmemiştir. V79 hücrelerinde 3.7 µg/mL ve üzerindeki konsantrasyonlarda fingolimod sayısal (poliploidi) kromozomal anomalileri indüklemiştir. Fingolimod farelerde ve sıçanlarda *in vivo* mikronukleus testinde klastojenik bulunmamıştır.

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 fertilitte üzerinde herhangi bir etkiye sahip bulunmamıştır.

Fingolimod 0.1 mg/kg veya daha yüksek dozlarda verildiğinde teratojenik bulunmamıştır. En yaygın görülen fetal iç organ malformasyonları persistan trunkus arteriosus ve ventriküler septum kusurunu içermiştir. Sıçanlarda 1 mg/kg ve daha yüksek dozlarda implantasyon sonrası kayıpta bir artış ve 3 mg/kg'da canlı fetüslerde bir azalma gözlenmiştir. Fingolimod 1.5 mg/kg ve daha yüksek dozlarda artmış bir embriyo-fetal mortalite ve 5 mg/kg'da canlı fetüsün yanı sıra fetal büyümede bir azalmanın meydana geldiği tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır.

Sıçanlarda F1 nesil yavru sağkalımı erken doğum sonrası periyotta maternal toksisiteye neden olmayan dozlarda azalmıştır. Ancak F1 vücut ağırlığı, gelişimi, davranışı ve fertilitesi fingolimod ile tedaviden etkilenmemiştir. Genç sıçanlarda yapılan bir toksisite çalışmasında yetişkin sıçanlara kıyasla ilave bir hedef organ toksisitesi gözlenmemiştir. Keyhole Limpet Hemosiyanın (KLH) ile tekrar eden uyarılar tedavi periyodu sırasında orta derecede azalmış bir yanıtı ancak 8 haftalık düzelme periyodunun sonunda tam olarak fonksiyonel immün reaksiyonları göstermiştir.

Fingolimod emzirme sırasında tedavi edilen hayvanların sütüne geçmiştir. Fingolimod ve metabolitleri gebe tavşanlarda plasental bariyerden geçmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül çekirdeği:

Mannitol

Magnezyum stearat

Kapsül kabuğu:

Sarı demir oksit (E172)

Titanyum dioksit (E171)

Jelatin

Baskı mürekkebi:

Şellak (E904)

Susuz alkol

İzopropil alkol

Bütil alkol

Propilen glikol

Saf su

Güçlü amonyak çözeltisi

Potasyum hidroksit

Siyah demir oksit (E172)

Sarı demir oksit (E172)

Titanyum dioksit (E171)

Dimetikon

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC-Alu blister.

7 ve 28 kapsül içeren blister ambalaj.

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

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

131/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.04.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ