

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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 0.5 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Fingolimod hidroklorür.....0,56 mg (0,5 mg fingolimoda eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

Tartrazin- FD&C Yellow 5.....0,071 mg

Sunset yellow FCF- FD&C Yellow 6.....0,008 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Beyaz veya beyazımsı toz içeren, opak sarı kapaklı ve opak beyaz gövdeli No. 3 sert jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

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,
2. En az bir hastalığı modifiye edici tedavi ile tam veya yeterli tedavi kürüne rağmen hastalığı yüksek düzeyde aktif olan relapsing remitting multipl skleroz hastaları (istisnalar ve arınma periyotlarına ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1),
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

GİLOMİD'in 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, GİLOMİD tedavisi başlatılırken hastalar gözlem altında tutulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Tedavinin bırakılmasının ardından tekrar başlatılması:

GİLOMİD'in 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 asetatın GİLOMİD tedavisine doğrudan geçebilir, bir arınma dönemi gerekli değildir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz aç veya tok karına 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 GİLOMİD dozuna ilişkin herhangi bir ayarlama gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

GİLOMİD 18 yaş altındaki hastalarda kullanım için endike değildir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Geriyatrik popülasyon:

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

İrk:

Etnik orijine göre GİLOMİD dozu ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Cinsiyet:

Cinsiyete göre GİLOMİD dozu ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Diyabetik hastalar:

Fingolimod diabetes mellituslu MS hastalarında çalışılmamıştır. GİLOMİD diabetes mellituslu hastalarda artmış maküler ödem riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu hastalarda maküler ödemin tespit edilebilmesi için düzenli oftalmolojik kontroller yapılmalıdır.

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)
- 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, unstabil anjina pectoris, inme/geçici iskemik atak, hastaneye yatış gerektiren dekompanse kalp yetmezliği veya New York Kalp Birliği sınıf III/IV kalp yetmezliği (bkz. Bölüm 4.4)
- Mobitz Tip II ikinci derece veya üçüncü derece atrioventriküler (AV) blok veya hasta sinüs sendromu (hastada pacemaker yoksa) öyküsü ya da varlığı (bkz. Bölüm 4.4)
- Başlangıçtaki QTc aralığının ≥ 500 milisaniye olması (bkz. Bölüm 4.4)
- Sınıf Ia veya III anti-aritmik ilaçlarla tedavi gerektiren şiddetli kardiyak aritmisi olan hastalar (bkz. Bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Bradikardi:**

GİLOMİD tedavisine başlanması kalp atım hızında geçici bir düşüş ile sonuçlanır ve ayrıca geçici, kendiliğinden düzelen tam AV blok ile ilgili izole bildirimler de dahil olmak üzere atrioventriküler iletim gecikmeleri ile de ilişkili olabilir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler ve 5.1 Farmakodinamik özellikler).

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. Gerekliğinde, 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. Gözlem süresinin sonunda tüm hastaların elektrokardiyogramı çekilmelidir.

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.

Bunlara ek olarak, 6 saatten sonra kalp atım hızı <45 bpm ise ya da EKG yeni başlangıçlı ikinci derece veya daha yüksek AV bloğu ya da ≥ 500 milisaniye QTc aralığı gösterirse, uzatılmış izlem (en az gece boyu izlem) gerçekleştirilmeli ve bulgular kaybolana kadar devam ettirilmelidir. Herhangi bir zamanda üçüncü derece AV bloğunun görülmesi de uzatılmış izleme (en az gece boyu izlem) yol açmalıdır.

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

Ciddi ritim bozuklukları riski sebebiyle sino-atriyal kalp bloğu, semptomatik bradikardi veya tekrarlayan senkop öyküsü olan hastalarda ya da önemli QT uzaması (QTc $>$ 470 milisaniye [kadın] veya $>$ 450 milisaniye [erkek]) olan hastalarda GİLOMİD kullanılmamalıdır. Kardiyak arrest öyküsü, kontrol edilemeyen hipertansiyonu ya da şiddetli uyku apnesi olan

hastalarda önemli düzeydeki bradikardi kötü tolere edilebileceğinden, bu hastalarda GİLOMİD 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; tedavi başlangıcı için en az gece boyu uzatılmış izlem önerilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.5).

Beta blokörler, kalp atım hızını düşüren kalsiyum kanal blokörleri (örn., verapamil veya diltiazem) ya da kalp atım hızını düşürmek olasılığı olan diğer ilaçlar (örn., ivevradin, digoksin, antikolinesteratik ilaçlar veya pilokarpin) ile eşzamanlı tedavi görmekte olan hastalarda GİLOMİD ile deneyim sınırlıdır. GİLOMİD tedavisine başlanması ayrıca kalp atım hızının yavaşlamasına da neden olduğundan GİLOMİD 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 GİLOMİD 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 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. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Fingolimod, 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. GİLOMİD tedavisine başlanması, kalp atım hızında düşüşe neden olduğundan, GİLOMİD'in bu ilaçlar ile eşzamanlı kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Tedavinin Bırakılmasının Ardından Tekrar Başlatılması

GİLOMİD'in 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.

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 $\leq 13,0$ 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 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 lenfoid dokularda alıkonulmasından kaynaklanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikleri).

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 kesilmiştir.

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

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

GİLOMİD'in immün sistem etkileri (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikleri) fırsatçı enfeksiyonlar dahil olmak üzere enfeksiyon riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu nedenle tedavi sırasında enfeksiyon semptomları olan hastalarda etkili tanısal 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 geliştirirse GİLOMİD tedavisinin durdurulması düşünülmeli ve tedaviye yeniden başlamadan önce fayda-risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Pazarlama sonrasında, tedavi süresiyle ilişkisi bilinmemekle birlikte, yaklaşık 2-3 yıllık tedavi süresi sonrasında, bazıları ölümcül olan 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).

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 antikoru testinin doğruluğu üzerindeki etkisinin fingolimod ile tedavi edilen hastalarda araştırılmadığı akılda bulundurulmalıdır. Ayrıca, negatif anti-JCV antikoru 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.

Tedavinin bırakılmasından sonra fingolimodun eliminasyonu iki 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.

İlave immün sistem etkilerine ilişkin risk nedeniyle anti-neoplastik, immünosupresif veya immün düzenleyici tedaviler ile eşzamanlı uygulamada dikkat gösterilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

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

Maküler ödemi olan hastalarda GİLOMİD 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 fonksiyonu:

Fingolimod ile tedavi edilen multipl sklerozlu hastalarda baştaalanin aminotransferaz (ALT) olmak üzere ve ayrıca gamma glutamil transferaz (GGT) ve aspartat transaminaz (AST) değerlerini de içeren hepatik enzimlerde artış bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda plasebo alan hastaların %1,9'u karşısında fingolimod 0,5 mg ile tedavi edilen hastaların % 8'inde ALT normal üst sınırı (NÜS) 3 katı veya daha fazla artış meydana geldiği saptanmıştır. Fingolimod tedavisindeki hastaları %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.

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

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, ve 6, ve 12. ayında ve sonrasında periyodik olarak takip edilmelidir. Karaciğer transaminazları NÜS'ün 5 katından fazla artarsa, serum bilirubin ve alkalin fosfat (ALP) ölçümü dahil daha sık takip gerçekleştirilmelidir. Karaciğer

transaminazlarının NÜS'ün 5 katının üzerinde olduğu tekrar tekrar doğrulanırsa, GİLOMİD 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 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 fingolimod 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, GİLOMİD 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 GİLOMİD 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 İstenmeyen etkiler).

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 şüphe edilirse, GİLOMİD bırakılmalıdır.

İmmünesupresif veya immünomodülatör tedavilerle önceki tedavi:

Hastalar teriflunomid, dimetil fumarat veya alemtuzumab tedavilerinden GİLOMİD tedavisine geçirildiğinde fingolimodun etkililiği ve güvenliliğinin değerlendirildiği çalışmalar mevcut değildir. Hastalar bir başka hastalık modifiye edici tedaviden GİLOMİD'e 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 asetattan 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, GİLOMİD tedavisinin hemen başlatılması durumunda, natalizumabın bırakılmasını takiben 2-3 aya kadar eşzamanlı maruziyet ve böylece eşzamanlı immün etkiler meydana gelebilir. Bu nedenle hastalar natalizumabdan GİLOMİD kullanımına geçtiğinde dikkat gösterilmelidir.

Teriflunomid de plazmadan yavaş elimine olur. Hızlandırılmış eliminasyon prosedürü yokluğunda teriflunomidin plazmadan klirensi birkaç ay ila 2 yıl olabilir. 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 teriflunomidden GİLOMİD'e 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.

Kutanöz neoplazmalar:

GİLOMİD 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 bulunduğu için, 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.

Hastalık aktivitesinin geri dönüşü (rebound)

Pazarlama sonrası uygulamalarda, fingolimod kullanımını bırakan bazı az sayıda hastada hastalıkta şiddetli alevlenme gözlenmiştir. Yüksek hastalık aktivitesinin beklenmedik biçimde yinelenme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. (bkz. “Tedavinin durdurulması”).

Tedavinin durdurulması:

GİLOMİD ile tedaviyi durdurmaya yönelik bir karar alındığında, yarılanma ömrüne dayanarak fingolimodun dolaşımdan temizlenmesi için 6 haftalık tedavisiz bir aralık gereklidir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). 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 Farmakodinamik özellikleri). Bu süre içerisinde diğer tedavilere başlanması fingolimoda eşzamanlı bir maruziyetle sonuçlanacaktır. GİLOMİD’in bırakılmasından hemen sonra immünoşpresanların kullanımı immün sistem üzerinde ilave bir etkiye yol açabilir, bu nedenle de dikkat gösterilmelidir.

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

GİLOMİD’in içeriğinde bulunan tartrazin- FD&C Yellow 5 ve sunset yellow FCF- FD&C Yellow 6 alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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 kullanılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

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). Multipl skleroz klinik çalışmalarında, kısa bir kortikosteroid kürünün eşzamanlı olarak uygulanması, genel enfeksiyon oranını artırmamıştır.

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 GİLOMİD ile tedavi başlatılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Bu tip hastalarda GİLOMİD 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.

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, klaritromisin 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.

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: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

GİLOMİD tedavisinin başlatılmasından önce çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara fetüse gelebilecek potansiyel riskler ve GİLOMİD 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. GİLOMİD kullanımı esnasında hamile kalırsa, GİLOMİD tedavisinin kesilmesi önerilir.

Gebelik dönemi

Tedavi sırasında kadınlar gebe kalmamalıdır ve etkin doğum kontrolü önerilir. Eğer bir kadın GİLOMİD aldığı sırada gebe kalırsa, GİLOMİD'in kesilmesi önerilir.

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 (sfingozin-1-fosfat reseptörü) embriyogenez sırasında vasküler oluşuma dahil olduğu bilinmektedir. Gebe kadınlarda fingolimod kullanımıyla ilgili veriler çok kısıtlıdır.

Doğum sancısı ve doğum:

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

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.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Fingolimod güvenilirlik 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. Fingolimod 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. Fingolimod 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**: 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***

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor***: Tedavi 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
Seyrek*: Geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu

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 hastalıkları

Çok yaygın: Öksürük
Yaygın: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare
Yaygın olmayan***: Bulantı***

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Egzama, saç dökülmesi, kaşıntı

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Sırt ağrısı

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni

Araştırmalar

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 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.

Enfeksiyonlar:

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

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).

0,5 mg dozda dahi ölümcül sonuca sahip bazı disemine herpes enfeksiyonu vakaları bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası ortamda, viral (örn., varisella zoster virüsü [VZV], Progresif Multifokal Lökensefalopatiye 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 olabilen, enfeksiyon vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Maküler Ödem:

Klinik çalışmalarda maküler 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. Maküler ödem genellikle ilacın bırakılmasından sonra spontan olarak iyileşmiş veya düzelmiştir. Tekrar uygulamadan sonraki nüks riski değerlendirilmemiştir.

Maküler ödem insidansı üveit öyküsü olan multipl sklerozlu hastalarda artmıştır (üveit öyküsü yokluğunda yaklaşık %0,6'ya karşı üveit öyküsü varlığında %17).

Fingolimod diabetes mellituslu multipl skleroz hastalarında araştırılmamıştır. Diabetes mellituslu hastaların dahil edildiği böbrek nakli klinik çalışmalarında fingolimod 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).

Bradıarıtmi:

Fingolımod tedavısınin 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 uyarları ve önlemleri).

Multipl skleroz klinik çalışmalarında ilk dozdan sonra kalp hızındaki ortalama maksimum azalma, fingolımod 0,5 mg için ortalama kalp hızında dakikada 12-13 atışlık azalmalarla doz ertesi 6 saatte görülmüştür. Fingolımod 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 fingolımod 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 (elektrokardiyogramda uzamış PR aralığı) tespit edilmiştir. Fingolımod 0,5 mg kullanan hastaların %0,2'sinden 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, fingolımod 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 GİLOMİD ile olan ilişkisi kesin değildir.

Kan basıncı:

Multipl skleroz klinik çalışmalarında fingolımod 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. Fingolımod 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 fingolımod'un kesilmesini gerektirebilecek hipertansiyon vakaları bildirilmiştir (ayrıca bkz. bölüm 4.4, Kan basıncı etkileri)

Karaciğer fonksiyon testleri:

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 $\geq 3x$ ULN ve $\geq 5x$ ULN olmak üzere asemptomatik yükselme yaşamıştır. Bazı hastalarda tekrar maruziyet ile birlikte karaciğer transaminaz yükselmelerinde nüksler 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 (ayrıca 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.

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 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:

Gerek klinik çalışmalarda gerekse pazarlama sonrası dönemde, ölümlü sonuçlanan bir Epstein-Barr virüsü (EBV) pozitif B hücreli lenfoma dahil olmak üzere farklı türlerde lenfoma vakaları söz konusu olmuştur. Klinik çalışmalarda lenfoma olgularının insidansı (B hücreli ve T hücreli), genel popülasyonda beklenenden daha yüksek olmuştur. Pazarlama sonrası dönemde bazı T hücreli lenfoma vakaları da bildirilmiştir.

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: 0800 314 0008; faks: 0312 218 3599)

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 bronşiolle) reaktivitesi ile klinik olarak futarlı hafif nefes darlığı veya rahatsızlığı bildirmiştir.

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

Eğer doz aşımı, fingolimod'a ilk maruziyeti içeriyorsa, hastaların kesintisiz (gerçek zamanlı) EKG ile izlenmesi ve en azından ilk 6 saat süresince kalp hızı ve kan basıncının saat başı ölçülmesi önemlidir (bkz. Bölüm 4.4).

Ek olarak, 6 saat sonrasında kalp hızı <45 bpm 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.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif immunosupresanlar

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 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 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/mcL'lik en düşük lenfosit sayımına veya başlangıcın yaklaşık %30'una ulaşır. Hastaların yüzde on sekizi 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 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 (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.

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 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. Fingolimodun etkililiği tekrarlayan-düzelen tip multipl sklerozlu hastalarda fingolimod 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 fingolimod 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, 1272 katılımcılı (425 hasta 0,5 mg, 429 hasta 1,25 mg, 418 hasta plasebo) bir Faz III çalışma olarak tasarlanmıştır. Veritabanı karakteristikleri için ortalama değerler: 37 yaş, 6,7 yıl hastalık süresi ve 2,0 EDSS skorudur. 0,5 mg ve 1,25 mg doz arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Bu çalışmanın bulguları Tablo 1'de gösterilmektedir.

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 özürlülük 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.

Çalışma D2309 (FREEDOMS II) [194] Çalışma D2301'inkine (FREEDOMS) benzer bir tasarıma sahiptir: önceki en az 3 ayda interferon-beta ya da glatiramer asetat kullanmamış ve önceki en az 6 ayda natalizumab kullanmamış relapsta remisyonda seyreden multipl sklerozlu hastalarda yürütülen replike 2 yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 1083 katılımcılı (358 hasta 0,5 mg, 370 hasta 1,25 mg, 355 hasta plasebo) bir Faz III çalışmadır. Veritabanı karakteristikleri için ortalama değerler: 41 yaş, 8,9 yıl hastalık süresi ve 2,5 EDSS skorudur. Bu çalışmanın bulguları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: FREEDOMS II Çalışmasının Klinik ve MRG Bulguları

	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 doğrulanmış 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, 1280 katılımcılı (429 hasta 0,5 mg, 420 hasta 1,25 mg, 431 hasta haftada 1 defa 30 µg 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: Çalışma 2'ye İlişkin Klinik Bulgular ve MRG Bulguları

	Fingolimod 0,5 mg	İnterferon beta-1a, 30mcg
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.		

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 atak oranına 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 fingolimodun 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 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±260L'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 0,5mg/gün fingolimod kullanan multiple sklerozlu 13 erkek hastada yürütülen bir çalışmada, seminal ejakülattaki fingolimod (ve fingolimod-fosfat) miktarı uygulanan dozdan (0,5mg)>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 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'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

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 GİLOMİD'e 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 fingolimodun güvenlilik ve etkililiği çalışılmamıştır. GİLOMİD 18 yaş altındaki hastalarda kullanım için önerilmemektedir.

Geriyatrik 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.

5.2 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 karsinojenisiteye 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 mcg/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 fertilitite 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 düzleme 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

Karmelloz kalsiyum

Sodyum stearil fumarat

Sert jelatin kapsül:

Jelatin (sığır jelatini)

Titanyum Dioksit

Tartrazin- FD&C Yellow 5

Sunset yellow FCF- FD&C Yellow 6

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, nemden koruyarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/PE/ PVDC-Alu blister. Blisterler karton kutular içerisinde paketlenir. Bir kutu içinde 7 veya 28 adet sert jelatin kapsül blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

34303 No:1 Küçükçekmece/İstanbul

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-posta: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2018/467

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:31.08.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ