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

MYELİTU 0,5 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Fingolimod hidroklorür 0,56 mg (0,5 mg fingolimoda eşdeğer)

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül
MYELİTU, beyaz-beyazımsı toz içeren opak sarı kapaklı, opak beyaz gövdeli size no:3 sert jelatin kapsüldür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MYELİTU, hastalık modifiye edici tekli tedavi olarak, çok aktif durumlarda relapsing remitting tipindeki erişkin ve 10 yaş ve üzerindeki pediyatrik MS hastalarının tedavisinde şu durumlarda endikedir:

1) En az bir hastalığı modifiye edici tedavi ile tam veya yeterli tedavi kürüne rağmen hastalığı yüksek düzeyde aktif olan hastalar (istisnalar ve arınma periyotlarına ilişkin bilgiler için bkz. bölüm 4.4 ve 5.1) veya

2) Bir yılda 2 ya da daha fazla relaps ve beyin MRG'sinde 1 ya da daha fazla Gadolinyum tutan lezyon veya yakın zamanda çekilmiş önceki bir MRG'ye kıyasla T2 lezyonda anlamlı bir artış ile tanımlanan şekilde ilerleyen relapsing remitting multipl skleroz hastaları,

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji
Yetişkinlerde ve 10 yaş ve üzerindeki ve ağırlığı 40 kg'ın üzeri,nde olan çocuklarda MYELİTU'nun önerilen dozu aç veya tok karnına günde bir kez oral olarak alınabilen bir adet 0,5 mg kapsüldür.

0,25 mg'dan 0,5 mg'lık günlük doza geçildiğinde, tedaviye başlarken olduğu gibi yine aynı ilk doz gözlemlerinin tekrar edilmesi önerilir.

Kapsüller her zaman açılmadan, bütün olarak yutulmalıdır.

Bradiaritmi ve atrioventriküler (AV) blok riski nedeniyle, MYELİTU tedavisi başlatılırken hastalar gözlem altında tutulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Tedavinin bırakılmasının ardından tekrar başlatılması:

MYELİTU'nun 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) 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 MYELİTU 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 Fingolimod dozuna ilişkin herhangi bir ayarlama gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2).

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

Pediyatrik popülasyon:
MYELİTU'nun 10 yaş altındaki çocuk hastalarda güvenlik ve etkinliği çalışılmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

10-12 yaş arasındaki çocuklarda limitli veri mevcuttur (Bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1).

Geriyatrik popülasyon:
MYELİTU 65 yaş ve üzerindeki hastalarda etkililiği ve güvenliliği için yeterli veri bulunmadığından dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

Irk:
Etnik orijine göre MYELİTU dozu ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2).

Cinsiyet:
Cinsiyete göre MYELİTU dozu ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya ürünün içeriğinde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine (Bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlılık,
- İmmün 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),
- Aktif maligniteler,
- Şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh sınıf C),
- Son 6 ay içerisinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü, unstabil anjina pektoris, 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 olduğu hastalar (Bkz. Bölüm 4.4),
- Sınıf Ia veya III anti-aritmik ilaçlarla tedavi gerektiren şiddetli kardiyak aritmisi olan hastalar (Bkz. Bölüm 4.4).

- Gebelik sırasında ve etkin kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bradiaritmi:
Fingolimod 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 ve 5.1).

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

Tüm hastalarda, MYELİTU'nun 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.

Hastalar 0,25 mg'dan 0,5 mg'lık günlük doza geçtiklerinde, tedavi başlangıcı ile aynı önlemlerin alınması önerilmektedir.

İlk doz sonrası semptomatik bradikardinin ortaya çıkması durumunda uygun tedavi başlatılmalı ve semptomlar kaybolunceya 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 MYELİTU 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 yetişkin hastalarda <45 bpm, 12 yaş ve üzerindeki hastalarda <55 bpm, 10 ila 12 yaş arasındaki hastalarda <60 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.

Tedaviye ara verilme süresine ve fingolimod tedavisinin başlangıcından itibaren geçen zamana bağlı olarak, fingolimodun tekrar kullanılmaya başlanması ile kalp atım hızı ve AV ileti üzerindeki etkiler yeniden görülebilir. Tedaviye ara verildiğinde, tedavi başlarken olduğu gibi yine aynı şekilde ilk doz gözlemlerinin tekrar edilmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Fingolimod ile tedavi edilen yetişkin 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 veya önemli bradikardi riski nedeniyle, sino-atriyal kalp bloğu, semptomatik bradikardi öyküsü tekrarlayan senkop veya kardiyak arrest öyküsü olan hastalarda ya da önemli QT uzaması (QTc>470 milisaniye [yetişkin kadın], QTc>460 milisaniye [kız çocuk] veya > 450 milisaniye [yetişkin erkek veya erkek çocuk]), kontrol edilemeyen hipertansiyonu veya şiddetli uyku apnesi olan hastalarda MYELİTU kullanılmamalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 4.3). Bu gibi hastalarda MYELİTU ile tedavi ancak beklenen faydalar potansiyel risklere ağır bastığı takdirde düşünülmelidir ve 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 düşürme olasılığı olan diğer ilaçlar (örn., ivabradin, digoksin, antikolinesteratik ilaçlar veya pilokarpin) ile eşzamanlı tedavi görmekte olan hastalarda fingolimod ile deneyim sınırlıdır. Fingolimod tedavisine başlanması ayrıca kalp atım hızının yavaşlamasına da neden olduğundan Fingolimod 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 MYELİTU tedavisine başlanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5.). Bu tür hastalarda ancak beklenen faydalar, potansiyel risklere ağır bastığında MYELİTU 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).

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.

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 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.

<u>Bağışıklık sistemini baskılayıcı etkiler</u>
Fingolimod, ölümle 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:
Fingolimodun 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).

MYELİTU ile tedavinin başlatılmasından önce, güncel bir tam kan sayımı (TKS) (son 6 ay içinde yapılmış) mevcut olmalıdır. Ayrıca tedavi sırasında periyodik olarak (3.ayda ve sonrasında en az yılda bir kez) ve enfeksiyon belirtilerinin görülmesi durumunda da TKS değerlendirmelerinin yapılması önerilmektedir. Mutlak lenfosit sayımı $<0,2x10^9$/l değerinde doğrulanırsa, iyileşme görülene kadar tedavi kesilmelidir, çünkü klinik çalışmalarda mutlak lenfosit sayımı $<0,2x10^9$/l olan hastalarda fingolimod tedavisi kesilmiştir.

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

MYELİTU'nun immün sistem etkileri fırsatçı enfeksiyonlar dahil olmak üzere enfeksiyon riskini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.8). 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 edilmesi düşünülmelidir. Fingolimod tedavisi sırasında hastalara enfeksiyon semptomlarını doktorlarına derhal bildirmeleri söylenmelidir.

Eğer hasta ciddi bir enfeksiyon geliştirirse MYELİTU tedavisine ara verilmesi düşünülmeli ve tedaviye yeniden başlamadan önce fayda-risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

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.

Herpes viral enfeksiyonu:
MYELİTU ile tedavi sırasında herhangi bir zamanda herpes simpleks ve varicella zoster virüslerinin neden olduğu ciddi, hayatı tehdit eden ve bazen ölümcül ensefalit, menenjit veya meningoensefalit vakaları meydana gelmiştir. Herpes ensefaliti, menenjit veya meningoensefalit ortaya çıkarsa, MYELİTU kesilmeli ve ilgili enfeksiyon için uygun tedavi uygulanmalıdır.

MYELİTU tedavisinden önce, hastaların varisellaya (suçiçeği) karşı bağışıklıklarının değerlendirilmesi gerekir. Fingolimod tedavisi başlatılmadan önce, suçiçeği geçirmemiş veya varisella zoster virüsüne (VZV) karşı aşılanmamış hastalar VZV antikorları açısından test edilmelidir. MYELİTU ile tedavi başlatılmadan önce antikor açısından negatif hastalara VZV aşısı yapılmalı ve ardından MYELİTU ile tedavinin başlatılması aşının tam etki göstermesini sağlamak için 1 ay ertelenmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

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

Progresif multifokal lökoensefalopati
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 Cunnigham virüsünün (JCV) neden olduğu fırsatçı bir enfeksiyondur. Geçmiş dönemde natalizumaba maruziyet olmaksızın, yaklaşık 2-3 yıllık monoterapi sonrasında PML vakaları ortaya çıkmıştır. Tahmini riskin zaman içinde kümülatif maruziyet ile arttığı görülmekle birlikte, tedavi süresi ile kesin ilişkisi bilinmemektedir. 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). Klinik belirtilerden veya semptomlardan önce MRG bulguları göze çarpabilir. 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. Fingolimod ile tedavi edilen hastalarda MRG bulgularına dayanan asemptomatik PML ve beyin omurilik sıvısında JCV pozitif DNA vakaları bildirilmiştir. PML'den şüphe edilirse, derhal tanı amaçlı MRG çekilmeli ve fingolimod ile tedavi PML ekarte edilene kadar askıya alınmalıdır.

İnsan papilloma virüs enfeksiyonu:
Pazarlama sonrasında fingolimod ile tedavi altında papilloma dahil insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu, displazi, siğiller ve HPV ile ilişkili kanser bildirilmiştir. Fingolimodun immünsupresif özellikleri nedeniyle, fingolimod ile tedaviye başlanmadan önce aşılama önerileri dikkate alınarak HPV'ye karşı aşılamanın göz önünde bulundurulması gerekir. Bakım standardına göre Pap smear testi dahil kanser taraması önerilir.

Maküler ödem:
Fingolimod 0,5 mg ile tedavi edilen hastaların % 0,5'inde özellikle tedavinin ilk 3-4 ayında görme kusuru ile birlikte olan veya olmayan maküler ödem geliştiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle tedavi başlatıldıktan sonraki 3-4. ayda oftalmolojik bir değerlendirme önerilmektedir. Hastalar MYELİTU 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). Fingolimod eşlik eden diabetes mellitusu olan multipl skleroz hastalarında araştırılmamıştır. Diabetes mellituslu veya üveit öyküsü olan hastaların MYELİTU tedavisine başlamadan önce oftalmolojik bir değerlendirmeden geçmeleri ve MYELİTU tedavisi sırasında takip değerlendirmeleri yaptırmaları önerilmektedir.

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

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

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

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

Tedavi başlatılmadan önce güncel (son 6 ay içinde yapılmış) transaminaz ve bilirubin düzeyleri mevcut olmalıdır. Herhangi bir klinik semptom yoksa, karaciğer transaminazları tedavinin 1, 3, 6, 9 ve 12. ayında ve sonrasında MYELİTU kesildikten 2 ay sonrasına kadar periyodik olarak takip edilmelidir. Klinik semptomların yokluğunda, karaciğer transaminazları serum bilirubinde artış olmaksızın NÜS'ün 3 katından fazla ancak 5 katından az ise, daha fazla artış olup olmadığını belirlemek ve karaciğer disfonksiyonunun alternatif bir etiyolojisi olup olmadığını anlamak için serum bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) ölçümünü de içeren daha sık izleme yapılmalıdır. Karaciğer transaminazları serum bilirubinindeki herhangi bir artışla ilgili olarak NÜS'ün en az 5 katı veya NÜS'ün en az 3 katı ise, MYELİTU kesilmelidir. Karaciğer takibi devam ettirilmelidir. Serum seviyeleri normale dönerse (karaciğer fonksiyon bozukluğunun alternatif bir nedeni keşfedilirse dahil), hastada dikkatli bir fayda-risk değerlendirmesine dayalı olarak MYELİTU yeniden başlatılabilir.

Açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı, yorgunluk, anoreksi veya sarılık ve/veya koyu renk idrar gibi hepatik fonksiyon bozukluğunu düşündüren semptomlar gelişen hastalarda karaciğer enzimleri ve bilirubin derhal kontrol edilmeli ve önemli düzeyde bir karaciğer hasarının doğrulanması durumunda tedavi bırakılmalıdır. Karaciğer hasarının belirti ve semptomları için makul bir alternatif etiyoloji belirlenmedikçe tedaviye devam edilmemelidir.
Daha önce karaciğer hastalığı olan hastaların MYELİTU kullanırken karaciğer fonksiyon testlerinde artış gelişmesi açısından artmış bir risk taşıdığını gösteren herhangi bir veri mevcut olmasa da, MYELİTU önemli karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda kullanılırken dikkat gösterilmelidir.

Kan basıncı etkileri:
İlaçla kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalar pazarlama öncesi klinik çalışmalarda hariç tutulmuş olup, kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastaların MYELİTU 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 MYELİTU ile tedavi sırasında düzenli olarak takip edilmelidir.

Respiratuvar etkiler:
Fingolimod tedavisi ile, karbonmonoksit için akciğer difüzyon kapasitesi (DLCO) ve zorlu ekspiratuvar hacim (FEV_1) değerlerinde 1. ayda başlayan ve sonrasında stabil olan minör, doza bağımlı azalmalar görülmüştür. MYELİTU şiddetli solunum hastalığı, pulmoner fibrozisi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu÷
Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası ortamda 0,5 mg dozda yetişkin hastalarda seyrek geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bildirilen semptomlar ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, değişken mental durum, görme bozuklukları ve nöbeti içermiştir. Geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu 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, MYELİTU bırakılmalıdır.

İmmünosupresif veya immünomodülatör tedavilerle önceki tedavi:
Hastalar teriflunomid, dimetil fumarat veya alemtuzumab tedavilerinden fingolimod tedavisine geçirildiğinde fingolimodun etkililiği ve güvenliliğinin değerlendirildiği çalışmalar mevcut değildir. Hastalar bir başka hastalık modifiye edici tedaviden MYELİTU'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 MYELİTU başlatılmadan önce bir tam kan sayımı önerilmektedir.

Hastalar genellikle interferon veya glatiramer asetattan MYELİTU tedavisine doğrudan geçebilir.

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

Natalizumabın uzun yarılanma ömrü nedeniyle, natalizumabın eliminasyonu, bırakılmasını takiben 2-3 aya kadar sürer.

Teriflunomid de plazmadan yavaş elimine olur. Hızlandırılmış eliminasyon prosedürü yokluğunda teriflunomidin plazmadan klirensi birkaç ay ila 2 yıl alabilir. Teriflunomid kısa ürün bilgisinde tanımlandığı şekilde hızlandırılmış bir eliminasyon prosedürü önerilmektedir ya da alternatif olarak arınma periyodu 3,5 aydan daha kısa olmamalıdır. Hastalar natalizumab veya teriflunomidden MYELİTU'ya geçirildiğinde, potansiyel eşzamanlı immün etkilere dikkat edilmelidir.

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

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

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

Lenfomalar:
Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrasında lenfoma vakaları olmuştur (Bkz. Bölüm 4.8). Bildirilen vakalar heterojen özellikte olup, esas olarak B hücresi ve T hücresi lenfomaları dahil olmak üzere non-Hodgkin lenfoma olmuştur. Kutanöz T hücreli lenfoma (mikozis fungoides) vakaları gözlenmiştir. Ölümle sonuçlanan bir Epstein-Barr virüsü (EBV) pozitif B hücreli lenfoma vakası da gözlenmiştir. Lenfomadan şüpheleniliyorsa, tedavi kesilmelidir.

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

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

Fingolimodun sonlandırılmasından sonra hastalık aktivitesinin geri dönüşü (rebound):
Pazarlama sonrası uygulamalarda, fingolimod kullanımını bırakan bazı az sayıda hastada, hastalıkta şiddetli alevlenme gözlenmiştir. Bu genellikle fingolimodun sonlandırılmasından sonraki 12 hafta içerisinde meydana gelmiştir. Fakat fingolimodun sonlandırılmasından sonra 24 haftaya kadar da bildirim alınmıştır. Bu sebeple fingolimod tedavisi sonlandırılırken dikkatli olunmalıdır. Eğer fingolimodun sonlandırılması gerekliyse, hastalık aktivitesinin son derece yüksek bir biçimde yinelenme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır ve hastalar ilgili belirtiler ve semptomlar ve uygun tedavinin başlatılması açısından izlenmelidir (Bkz. “Tedavinin durdurulması”).

Tedavinin durdurulması:
MYELİTU ile tedaviyi durdurmaya yönelik bir karar alındığında, yarılanma ömrüne dayanarak fingolimodun dolaşımdan temizlenmesi için 6 haftalık tedavisiz bir aralık gereklidir (Bkz. Bölüm 5.2). Bazı hastalarda tamamen iyileşmenin daha uzun sürebilmesine rağmen, çoğu hastada lenfosit sayısı tipik olarak tedavinin durdurulmasının 1-2 ayı içinde normal aralığına dönmektedir (Bkz. Bölüm 5.1). Bu süre içerisinde diğer tedavilere başlanması fingolimoda eşzamanlı bir

maruziyetle sonuçlanacaktır. MYELİTU'nun bırakılmasından hemen sonra immünosupresanların kullanımı immün sistem üzerinde ilave bir etkiye yol açabilir, bu nedenle de dikkat gösterilmelidir.

Rebound riskinden dolayı (bkz. "Fingolimodun sonlandırılmasından sonra hastalık aktivitesinin geri dönüşü (rebound)" fingolimod tedavisinin sonlandırılması durumunda dikkatli olunması gerekir. MYELİTU tedavisinin bırakılması gerekli görülüyorsa, bu süre boyunca hastalar olası rebound ile ilgili belirtileri için izlenmelidir.

Serolojik testle etkileşim:
Fingolimod ikincil lenfoid organlarda redistribüsyon nedeniyle kan lenfosit sayısını azalttığından, MYELİTU 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.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik hastalardaki güvenlilik profili, erişkinlerdekine benzerdir ve dolayısıyla erişkinler için geçerli olan uyarılar ve önlemler pediyatrik hastalar için de geçerlidir.

Pediyatrik hastalara MYELİTU reçete edilirken özellikle aşağıdakilere dikkat edilmelidir:
- İlk doz sırasında önlemlerin izlenmesi gerekir (Bkz. "Bradiaritmi"). Hastalar 0,25 mg günlük dozundan 0,5 mg günlük dozuna geçtiğinde de ilk doz için geçerli olanlarla aynı önlemler önerilir.
- Kontrollü pediyatrik çalışma D2311'de, interferon beta-1a ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında fingolimod ile tedavi edilen hastalarda nöbet, anksiyete, depresif duygudurum ve depresyon daha yüksek bir insidans ile bildirilmiştir. Bu alt grup popülasyonunda dikkat gerekmektedir. (Bkz. bölüm 4.8'de "Pediyatrik popülasyon").
- Fingolimod tedavisindeki pediyatrik hastalarda hafif, izole bilirubin artışları kaydedilmiştir.
- MYELİTU tedavisine başlamadan önce pediyatrik hastaların geçerli bağışıklama kılavuzları doğrultusunda tüm aşılarını tamamlamaları önerilir (Bkz. yukarıda "Enfeksiyonlar").
- 10-12 yaş aralığında, 40 kg'ın altında ya da Tanner evrelemesi <2 olan çocuklarda çok sınırlı veri mevcuttur (Bkz. bölüm 4.8 ve 5.1). Klinik çalışmaya ait bilginin çok sınırlı olması nedeniyle bu alt gruplarda dikkat gerekmektedir.
- Pediyatrik popülasyonda uzun süreli güvenlilik verileri mevcut değildir.

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 kullanılmamalıdır. (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

Hastalar natalizumab, teriflunomide veya mitoksantron gibi immün etkileri olan uzun etkili tedavilerden geçirilirken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, İmmünosupresanlarla önceki tedavi). Multipl skleroz klinik çalışmalarında, kısa bir kortikosteroid kürünün eşzamanlı olarak uygulanması, genel enfeksiyon oranını artırmamıştır.

Aşı:
Fingolimod 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 MYELİTU ile tedavi başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Bu tip hastalarda MYELİTU ile tedavi dikkate alınırsa, 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, 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

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

Hekim Bilgilendirme Paketinde de bu spesifik önlemler hakkında bilgiler yer almaktadır. Kadın hastalara fingolimod reçete edilmeden önce ve tedavi sırasında bu önlemler uygulanmalıdır.
Gebelik planlandığı için fingolimod tedavisi sonlandırıldığında hastalık aktivitesinin olası geri dönüşü göz önünde bulundurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Aşağıda belirtilen majör malformasyonlar en sık bildirilenlerdir:
− Atriyal ve ventriküler septal defektler, Fallot tetralojisi gibi konjenital kalp hastalıkları
− Renal anormallikler
− Kas iskelet sistemi anomalileri

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

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

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

Laktasyon dönemi
Laktasyon döneminde fingolimod ile tedavi edilen hayvanlarda, fingolimod süte geçmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Emzirilen bebeklerde fingolimoddan kaynaklanan ciddi advers ilaç reaksiyonlarına ilişkin potansiyel risk nedeniyle, MYELİTU 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
MYELİTU'nun araç ve makine kullanımı üzerine bilinen etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

MYELİTU ile pazarlama sonrası deneyimlerden spontan vaka raporları veya literatür vakaları yoluyla elde edilen advers reaksiyonlar da raporlanmıştır.

İstenmeyen etkiler MedDRA sistem organ sınıfına göre listelidir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000); bilinmeyen (eldeki veriler ile bilinemeyen). Her bir sıklık gruplandırması içinde advers olaylar azalan ciddiyetlerine göre derecelendirilir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok yaygın: İnfluenza, sinüzit
Yaygın: Bronşit, Herpes virus enfeksiyonları, Tinea versicolor
Yaygın olmayan: Pnömoni
Bilinmiyor**: Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)**, Kriptokok enfeksiyonları**

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)
Yaygın: Bazal hücreli karsinom
Yaygın olmayan****: Malign melanom****
Seyrek***: Lenfoma***, yassı hücreli karsinom****
Çok seyrek****: Kaposi sarkomu****
Bilinmiyor***: Merkel hücreli karsinom***

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Lökopeni, lenfopeni
Yaygın olmayan: Trombositopeni
Bilinmiyor***: Otoimmün hemolitik anemi***, 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
Yaygın olmayan: Nöbet
Seyrek*: Geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu (PRES)*
Bilinmiyor***: MYELİTU'nun sonlandırılmasından sonra hastalığın şiddetli alevlenmesi***

Göz hastalıkları
Yaygın: Bulanık görüş
Yaygın olmayan: Maküler ödem

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

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Çok yaygın: Öksürük
Yaygın: Dispne

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

Hepatobiliyer hastalıklar
Bilinmiyor***: Akut karaciğer yetmezliği***

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Egzama, saç dökülmesi, kaşıntı

Kas-iskelet bozuklıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok yaygın: Sırt ağrısı
Yaygın: Miyalji, artralji

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Asteni

Araştırmalar
Çok yaygın: Karaciğer enzimleri artışı (alanin transaminaz, gama glutamiltransferaz, aspartat transaminazda artış)
Yaygın: Kilo kaybı***, kan trigliseritleri artışı
Yaygın olmayan: Nötrofil sayısında azalma

* Sıklık kategorisi tüm klinik çalışmalarda fingolimoda yaklaşık 10,000 hastalık tahmini bir maruziyeti temel almıştır.
**Pazarlama sonrasında kriptokok menenjiti 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.

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

Pazarlama sonrasında fingolimod ile tedavi altında papilloma dahil insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu, displazi, siğiller ve HPV ile ilişkili kanser bildirilmiştir. Fingolimodun immünsupresif özellikleri nedeniyle, fingolimod ile tedaviye başlanmadan önce aşılama önerileri dikkate alınarak HPV'ye karşı aşılamanın göz önünde bulundurulması gerekir. Bakım standardına göre Pap smear testi dahil kanser taraması önerilir.

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).

Bradiaritmi:
Tedavinin başlatılması kalp atım hızında geçici bir azalma ile sonuçlanmakta olup, ayrıca atriyo-ventriküler ileti gecikmeleri ile de ilişkili olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Multipl skleroz klinik çalışmalarında ilk dozdan sonra kalp hızındaki ortalama maksimum azalma, fingolimod 0,5 mg için ortalama kalp hızında dakikada 12-13 atışlık azalmalarla doz ertesi 6 saatte görülmüştür. Fingolimod 0,5 mg kullanan yetişkin hastalarda dakikada 40 atış altındaki, pediyatrik hastalarda dakikada 50 atış 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 çalışmalarında, erişkin ve pediyatrik hastalarda tedaviye başlandıktan sonra birinci derece atriyoventriküler blok (EKG'de uzamış PR aralığı) tespit edilmiştir. Erişkin klinik çalışmalarında fingolimod 0,5 mg tedavisindeki hastaların %4,7'sinde, intramüsküler interferon beta-1a tedavisindeki hastaların %2,8'inde ve plasebo kolundaki hastaların %1,6'sında görülmüştür. İkinci derece atriyoventriküler blok, fingolimod 0,5 mg tedavisindeki erişkin hastaların %0,2'sinden azında tespit edilmiştir. Pazarlama sonrası dönemde, fingolimodun ilk dozunu izleyen altı saatlik izlem periyodu sırasında geçici, kendiliğinden düzelen AV tam bloğa ilişkin izole vakalar gözlenmiştir. Bu hastalar kendiliğinden düzelmiştir. 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, geçici asistoli ve açıklanamayan ölüm de dahil olmak üzere izole gecikmiş başlangıçlı olaylar ilk dozdan sonraki 24 saat içinde meydana gelmiştir. Bu vakalarda, eşzamanlı ilaç kullanımı ve/veya diğer hastalık öyküleri değerlendirmeleri zorlaştırmıştır. Bu tip olayların fingolimod ile olan ilişkisi kesin değildir.

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

Karaciğer fonksiyon testleri:
Fingolimod ile tedavi edilen multipl sklerozlu yetişkin ve pediyatrik 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 ≥3x ULN ve ≥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. ≥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 5,0 mg) fingolimod ile tedavi edilen hastalarda meydana gelen sinir sistemini içeren nadir olaylar iskemik ve hemorajik inmeler, ve akut yaygın ensefalomiyelit (ADEM) benzeri olaylar gibi nörolojik atipik bozuklukları içerir.

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

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

Solunum sistemi:
Fingolimod tedavisi ile, karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi ve zorlu ekspiratuar 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 (Ayrıca Bkz. Bölüm 4.4, Solunum etkileri).

Lenfomalar:
Gerek klinik çalışmalarda gerekse pazarlama sonrası dönemde, ölümle sonuçlanan bir Epstein-Barr virüsü (EBV) pozitif B hücreli lenfoma dahil olmak üzere farklı türlerde lenfoma vakaları söz konusu olmuştur. Klinik çalışmalarda lenfoma olgularının insidansı (B hücreli ve T hücreli), genel popülasyonda beklenenden daha yüksek olmuştur. Pazarlama sonrası dönemde kütanöz T hücreli lenfoma (mikozis fungoides) vakaları da dahil, bazı T hücreli lenfoma vakaları da bildirilmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4, Maligniteler).

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

Pediyatrik popülasyon
Kontrollü çalışma D2311'de (bkz. bölüm 5.1), günlük 0,25 mg veya 0,5 mg Fingolimod alan pediyatrik hastalarda (10 ila 18 yaş altı) güvenlilik profili yetişkin hastalarda görülenlere benzerdir. Buna rağmen bu çalışmada daha fazla nörolojik ve psikiyatrik bozukluk gözlenmiştir. Klinik çalışmaya ait bilginin çok sınırlı olması nedeniyle bu alt grupta dikkatli olmak gerekir.

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

Multipl skleroz popülasyonunda depresyon ve anksiyetenin daha yüksek sıklıkla meydana geldiği bilinmektedir. Fingolimod ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda depresyon ve anksiyete bildirilmiştir.

Fingolimod tedavisindeki pediyatrik hastalar hafif, izole bilirubin artışları kaydedilmiştir.

<u>Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması</u>
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 yetişkin 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 bronşioller) reaktivitesi ile klinik olarak tutarlı hafif nefes darlığı veya rahatsızlığı bildirmiştir.

Fingolimod, tedavi başlangıcı ile birlikte bradikardiye neden olabilmektedir. İlk dozu takiben kalp hızındaki düşüş bir saat içerisinde başlar ve 6 saat içinde en üst düzeylerdir. Fingolimod negatif kronotropik etkisi 6 saatten sonra da devam eder ve tedavinin sonraki günlerinde giderek hafifler (ayrıntılı bilgi için bkz. Bölüm 4.4). Yavaş atriyoventriküler iletime 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, MYELİTU'ya 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 yetişkinlerde<45 bpm, 12 yaş ve üzerindeki hastalarda <55 bpm, 10 ile 12 yaş arasındaki hastalarda <60 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: Sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptör modülatörleri
ATC kodu: L04AE01

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/µL'lik en düşük lenfosit sayımına veya başlangıcın yaklaşık % 30'una ulaşır. Hastaların yüzde on sekizi en az bir durumda 200 hücre/µL 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 Bölüm 4.8). Kalp atım hızı birinci günden sonra kademeli olarak artar, kronik tedavinin bir ayı içinde başlangıç düzeylerine döner. Kalp hızına ilişkin diürnal 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.

S1P4 kısmen bu etkiye katkıda bulunuyor olabilir fakat lenfoid tükenmeden sorumlu başlıca reseptör değildir. Bradikardi ve vazokonstrüksiyonun etki mekanizmaları gine domuzlarında ve izole tavşan aortunda ve koroner arterde de in vitro olarak çalışılmıştır. Bradikardiye birincil olarak içe doğrultucu potasyum kanalının aktivasyonunun veya içe doğrultucu olan K+ kanalı tarafından aktive edilen G proteininin (IKACh/GIRK) ve böylelikle vazokonstriksiyona Rho kinaz ve kalsiyum bağımlı bir mekanizmanın aracılık ediyor olabileceği sonucuna varılmıştır.

İki hafta boyunca 0,5 ve 1,25 mg'lık tekli veya çoklu dozlarla uygulanan fingolimod tedavisi, hava yolu direncinde zorlu vital kapasite(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.

Klinik etkililik ve güvenlilik:
Fingolimodun etkililiği relapsing-remitting multipl sklerozlu (RRMS) yetişkin hastalarda günde bir kez 0,5 mg ve 1,25 mg'lık fingolimod dozlarının değerlendirildiği iki çalışmada gösterilmiştir. Her iki çalışma da önceki 2 yılda ≥2 relaps veya önceki yıl boyunca ≥1 relaps yaşayan yetişkin hastalardan oluşmuştur. Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skoru (EDSS) 0 ve 5,5 arasındadır. Aynı yetişkin hasta popülasyonunu hedef alan üçüncü bir çalışma fingolimodun ruhsatlandırılmasından sonra tamamlanmıştır.

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 yetişkin 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**	0,40
24. ayda atak yaşamadan kalan hasta yüzdesi	% 70**	% 46
3 aylık doğrulanmış özürlülük ilerleme riski yüzdesi† Tehlike oranı (% 95GA)	% 17 0,70 (0,52, 0,96)*	% 24
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.

24 aylık çekirdek FREEDOMS çalışmasını tamamlayan hastalar dozun körlendiği uzatma çalışmasına (D2301E1) girip, fingolimod alabilmiştir. Toplamda 920 hasta girmiştir (n=331 0,5 mg'a devam etmiş, 289 hasta 1,25 mg'a devam etmiş, 155 hasta plasebodan 0,5 mg'a geçirilmiş ve 145 hasta plasebodan 1,25 mg'a geçirilmiş). 12 ay sonra (36. ayda) 856 hasta (%93) halen kayıtlı haldedir. 24 ve 36. aylar arasında çekirdek çalışmada fingolimod 0,5 mg alıp, 0,5 mg'da kalmış hastalar için yıllık relaps oranı (ARR) 0,17'dir (çekirdek çalışmada 0,21). Plasebodan fingolimod 0,5 mg'a geçiş yapan hastalar için ARR 0,22'dir (çekirdek çalışmada 0,42).

Çalışma D2309 (FREEDOMS II) [194] Çalışma D2301'inkine (FREEDOMS) benzer bir tasarıma sahiptir: önceki en az 3 ayda inteferon-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: Çalışma D2309 (FREEDOMS II) Klinik ve MRG Bulguları

	Fingolimod 0,5 mg	**Plasebo**
Klinik sonlanım noktaları		
Yıllık relaps oranı (birincil sonlanım noktası)	0,21**	0,40
24. ayda relapssız kalan hasta yüzdesi	% 71,5**	% 52,7
3 aylık doğrulanmış özürlülük ilerleme riski yüzdesi† Tehlike oranı (% 95GA)	% 25 0,83 (0,61, 1,12)	% 29
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 doğrulanan Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skalası (EDSS)'da 1 puanlık artış olarak tanımlanır.
** p<0,001 plaseboya kıyasla
Klinik sonlanım noktalarına ilişkin tüm analizler tedavi amaçlı düzende yapılmıştır. MRG analizleri değerlendirilebilir veri setini kullanmıştır.

Çalışma D2302 (TRANSFORMS) önceki 6 ayda natalizumab kullanmamış RRMS'li hastalarda 1 yıllık, randomize, çift kör, çift plasebo, aktif (interferon beta-1a) kontrollü, 1280 katılımcılı (429 hasta 0,5 mg, 420 hasta 1,25 mg, 431 hasta haftada 1 defa 30 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, 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† Tehlike oranı (% 95GA)	% 60,71 (0,42, 1,21)	% 8
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 doğrulanan Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skalası (EDSS)'da 1 puanlık artış olarak tanımlanır. *p<0,01, **p<0,001 İnterferon beta-1a kıyasla Klinik sonlanım noktalarına ilişkin tüm analizler tedavi amaçlı düzende yapılmıştır. MRG analizleri değerlendirilebilir veri setini kullanmıştır.		

12 aylık çekirdek TRANSFORMS çalışmasını tamamlayan hastalar dozun körlendiği uzatma çalışmasına (D2302E1) girip, fingolimod alabilmiştir. Toplamda 1030 hasta girmiş ancak bu hastalardan 3'ü tedavi almamıştır (n=356 0,5 mg'a devam etmiş, 330 hasta 1,25 mg'a devam etmiş, 167 hasta interferon beta-1a'dan 0,5 mg'a geçirilmiş ve 174 hasta interferon beta-1a'dan 1,25 mg'a geçirilmiş). 12 ay sonra (24. ayda) 882 hasta (%86) halen kayıtlı haldedir. 12 ve 24. aylar arasında çekirdek çalışmada fingolimod 0,5 mg alıp, 0,5 mg'da kalmış hastalar için yıllık relaps oranı (ARR) 0,20'dir (çekirdek çalışmada 0,19). İnterferon beta-1a'dan fingolimod 0,5 mg'a geçiş yapan hastalar için ARR 0,33'tür (çekirdek çalışmada 0,48).

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.

Pediyatrik popülasyon

Günde bir kez 0,25 mg veya 0,5 mg fingolimod dozlarının (vücut ağırlığı ve maruziyet ölçümlerine dayalı olarak seçilmiş doz) etkililiği ve güvenliliği relapsing remitting seyreden multipl sklerozlu 10 ila 18 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda belirlenmiştir.

Çalışma D2311 (PARADIGMS) 10 ila 18 yaş arasındaki 215 hasta ile (fingolimod n=107, haftada bir kez intramüsküler enjeksiyon ile interferon beta-1a 30 µg n=108) 24 aya varan esnek süreli çift kör, çift plasebo, aktif kontrollü bir çalışmadır.

Başlangıç özellikleri için medyan değerler: 16 yaş, medyan hastalık süresi 1,5 yıl ve EDSS skoru 1,5. Hastaların çoğu Tanner evrelemesi ≥ 2 (%94,4) ve >40 kg'dır (%95,3). Toplamda hastaların 180'i (%84) çekirdek fazı çalışma ilacı tedavisinde tamamlamıştır (n=99 [%92,5] fingolimod kolunda, 81'i ise [%75] interferon beta-1a kolunda). Sonuç bulguları Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4: Çalışma D2311 (PARADIGMS): Ana bulgular

	Fingolimod 0,5 mg veya 0,25 mg	**İnterferon beta-1a, 30 µg**
Klinik Sonlanım Noktaları	N= 107	N= 107[#]
Yıllık atak oranı (birincil sonlanım noktası) Relatif düşüş (yüzde)	0,122*** 81,9	0,675
24. ayda ataksız kalan hasta yüzdesi	% 85,7***	%38,8
Özürlülük progesyonu riski† Tehlike oranı (% 95GA) (3 ay doğrulanmış)	0,23 (0,08, 0,66)**	
MRG Sonlanım Noktaları		
Yeni veya yeni büyüyen T2 lezyonu sayısının yıllık medyanı	n=106	n=102
Uyarlanmış ortalama	4,393***	9,269
Relatif düşüş (yüzde)	52,6	
24. ayda Gd-tutan lezyon sayısı medyanı (ortalama)	n=105	n=95
Uyarlanmış ortalama	0,436***	1,282
Relatif düşüş (yüzde)	66,0	
Başlangıçtan 24.aya beyin hacmindeki değişiklikliğin yıllık oranı	n=96	-0,80

† Taban çizgisi=0 ise, EDSS'de 1,5 puanlık artış olarak tanımlanan özürlülük ilerlemesi; Taban çizgisi= 1-5 dahil ise EDSS'de 1 puanlık artış; Taban çizgisi ≥ 5,5 ise, EDSS'de 0,5 puanlık artış olarak tanımlanır, 3 ay sonra doğrulandı.

İnstramüsküler enjeksiyon ile interferon beta-la almak için randomize edilen bir hasta, çift dummy ilacı yutmayı başaramadı ve çalışmadan çıkarıldı. Hasta tam analiz ve güvenlik setinden çıkarıldı.

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 İnterferon beta-1a kıyasla

Klinik sonlanım noktarın tüm analizleri tam analiz setindeydi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Farmakokinetik veriler sağlıklı yetişkin gönüllülerden, yetişkin böbrek nakli hastalarından ve yetişkin multipl skleroz hastalarından elde edilmiştir.
Etkililikten sorumlu farmakolojik aktif metabolit fingolimod fosfattır.

Emilim:
Fingolimod emilimi yavaş (tmaks 12-16 saat) ve fazladır (≥% 85, idrara çıkan radyoaktivite miktarı ve feçesteki metabolit miktarına dayalı olarak). Görünür mutlak oral biyoyararlanım yüksektir (% 93).

Besin alımı fingolimodun Cmaks veya maruziyetini (EAA) değiştirmemektedir. Fingolimod fosfatın Cmaks değeri %34, düşmüş fakat EAA değişmemiştir. Bu nedenle MYELİTU öğünlerden bağımsız olarak alınabilir (Bkz. Bölüm 4.2).

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.

Radyoiyodo-işaretli fingolimod ile tekli intravenöz doz alan dört sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışma, fingolimodun beyne girdiğini göstermiştir. Kararlı durumda 0,5 mg/gün fingolimod kullanan multipl sklerozlu 13 erkek hastada yürütülen bir çalışmada, seminal ejakülattaki fingolimod (ve fingolimod-fosfat) miktarı uygulanan dozdan (0,5 mg) >10.000 kat daha düşüktür.

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

Tekli oral [14C] fingolimod uygulamasını takiben, doz sonrası 34. güne kadar toplam radyo-işaretli bileşenlerin EAA'sına sağladıkları katkıya göre belirlenmiş kandaki majör fingolimod ile

ilişkili bileşenler fingolimodun kendisi (%23), fingolimod fosfat (%10) ve inaktif metabolitlerdir (M3 karboksilik asit metaboliti %8, M29 seramid metaboliti %9 ve M30 seramid metaboliti %7).

Eliminasyon:
Fingolimod kan klerensi 6,3±2,3 l/saattir ve ortalama belirgin terminal yarılanma ömrü (t1/2) 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
Cinsiyet, Etnik Köken ve Böbrek yetmezliği:
Fingolimod ve fingolimod fosfatın farmakokinetiği, erkeklerde ve kadınlarda, farklı etnik kökene sahip hastalarda veya hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda farklılık göstermez.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif, orta şiddetli veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf A, B, C) olan gönüllülerde değerlendirildiğinde tekli doz fingolimodun farmakokinetiği (1 veya 5 mg) fingolimod Cmaks'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 % 50 uzamaktadır. Şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda, fingolimod fosfat Cmaks 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.

Pediatrik popülasyon:
Pediyatrik hastalarda (10 yaş ve üzeri) fingolimod-fosfat konsantrasyonları 0,25 mg ve 0,5 mg arasında net orantılı bir şekilde artar.

Kararlı durumda fingolimod-fosfat konsantrasyonu, günde bir fingolimod 0,5 mg ile tedavi edilen erişkin hastalar ile karşılaştırıldığında pediyatrik hastalarda (≥ 10 yaş), 0,25 mg veya 0,5 mg fingolimodun günlük uygulaması sonrasında yaklaşık %25 daha düşüktür.

10 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:
65 yaş üzerindeki hastalarda klinik deneyimler ve farmakokinetik bilgi kısıtlıdır. MYELİTU, 65 yaş ve üzerindeki hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Irk:
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 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 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 fertilite 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 Hemosiyanin (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.

Jüvenil hayvan çalışmaları

Jüvenil sıçanlarda iki toksisite çalışmasından elde edilen bulgular kemik mineral yoğunluğu, nörodavranışsal yanıt, gecikmiş cinsel olgunlaşma ve keyhole limpet hemosiyanin (KLH) ile tekrarlanan uyarılara azalmış immün yanıt üzerinde hafif etkiler göstermiş olup, bunlar advers olay olarak kabul edilmemiştir. Genel olarak juvenil hayvanlarda fingolimodun tedaviyle ilişkili etkileri, juvenil hayvanlarda ≥ 1,5 mg/kg dozlarında gözlenen kemik mineral yoğunluğunda değişiklikler ve nörodavranışsal bozukluk (sese karşı irkilme) ve juvenil hayvanlarda akciğerlerde düz kas hipertrofisinin bulunmayışı hariç, benzer doz düzeylerinde erişkin sıçanlarda görülenlere yakın olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül çekirdeği:
Prejelatinize nişasta,
Magnezyum stearat.

Kapsül kapağı:
Demir oksit (E172),
Titanyum dioksit (E171),

Jelatin (sığır kaynaklı),
Saf su.

Kapsül gövdesi:
Titanyum dioksit (E171),
Jelatin (sığır kaynaklı),
Saf su.

6.2. Geçimsizlikler
Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Karton kutuda, PVC/PVdC-Alu blister.
7 ve 28 kapsül içeren blister ambalaj.
Her ambalaj boyutunda pazarda bulunmayabilir.

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
Onko İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş
Gebze OSB2 Mah. 1700.Sk. No:1703/2
Çayırova/Kocaeli
Telefon: 0850 250 66 56

8. RUHSAT NUMARASI
2026/171

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 15.05.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ