

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

FINGYA 0.5 mg 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

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FINGYA, 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 Gadolinium 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

FINGYA'nın önerilen dozu aç veya tok karnına günde bir kez oral olarak alınabilen bir adet 0,5 mg kapsüldür.

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

Tedavinin bırakılmasının ardından tekrar başlatılması:

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

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

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

Hastalar nötropeni gibi ilgili tedaviyle ilişkili anomali görülmediği sürece beta-interferon veya glatiramer asetatın FINGYA 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 FINGYA dozuna ilişkin herhangi bir ayarlama gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

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

İrk:

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

Cinsiyet:

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

Diyabetik hastalar:

FINGYA diabetes mellituslu MS hastalarında çalışılmamıştır. FINGYA 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:

FINGYA 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. Gerektiğinde, kalp atım hızında fingolimodun neden olduğu düşüş, atropin veya izoprenalinin parenteral dozları ile tersine çevrilebilir.

Tüm hastalarda, FINGYA'nın ilk dozundan önce ve 6 saat sonrasında EKG ve kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Tüm hastalar, saat başı kalp atım hızı ve kan basıncı ölçümünü de içerecek şekilde bradikardi belirti ve bulguları açısından 6 saat süreyle izlenmelidir. Bu 6 saatlik süre boyunca sürekli (gerçek zamanlı) EKG izlemi önerilmektedir. Gözlem süresinin sonunda tüm hastaların elektrokardiyogramı çekilmelidir.

İlk doz sonrası semptomatik bradikardinin ortaya çıkması durumunda uygun tedavi 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 FINGYA 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 kardiyologun 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 FINGYA kullanılmamalıdır. Kardiyak arrest öyküsü, kontrol edilemeyen hipertansiyonu ya da şiddetli uyku apnesi olan hastalarda önemli düzeydeki bradikardi kötü tolere edilebileceğinden, bu hastalarda FINGYA kullanılmamalıdır (ayrıca bkz. bölüm 4.3). Bu gibi hastalarda FINGYA 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 düşürme olasılığı olan diğer ilaçlar (örn., ivabradin, digoksin, antikolinesteratik ilaçlar veya pilokarpin) ile eşzamanlı tedavi görmekte olan hastalarda FINGYA ile deneyim sınırlıdır. FINGYA tedavisine başlanması ayrıca kalp atım hızının yavaşlamasına da neden olduğundan FINGYA 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 FINGYA 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 FINGYA 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).

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

Tedavinin Bırakılmasının Ardından Tekrar Başlatılması

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

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

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

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:

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

FINGYA 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 FINGYA tedavisine başlangıç ertelenmelidir.

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

FINGYA'nın 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 FINGYA alan hastalara enfeksiyon semptomlarını acilen hekimlerine bildirme talimatı verilmelidir.

Eğer hasta ciddi bir enfeksiyon geliştirirse FINGYA 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.

Maküler ödem:

FINGYA 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 FINGYA 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). FINGYA eşlik eden diabetes mellitusu olan multipl skleroz hastalarında araştırılmamıştır. Diabetes mellituslu veya üveit öyküsü olan hastaların FINGYA tedavisine başlamadan önce oftalmolojik bir değerlendirmeden geçmeleri ve FINGYA tedavisi sırasında takip değerlendirmeleri yaptırmaları önerilmektedir.

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

Karaciğer fonksiyonu:

FINGYA 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. 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.

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

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

FINGYA tedavisi başlatılmadan önce güncel (son 6 ay içinde yapılmış) transaminaz ve bilirubin düzeyleri mevcut olmalıdır. Herhangi bir klinik semptom yoksa, karaciğer transaminazları tedavinin 1, 3, 6, 9 ve 12. ayında ve sonrasında periyodik olarak takip edilmelidir. Karaciğer transaminazları NÜS'ün 5 katından fazla artarsa, serum bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) ölçümü dahil daha sık takip gerçekleştirilmelidir. Karaciğer transaminazlarının NÜS'ün 5 katının üzerinde olduğu tekrar tekrar doğrulanırsa, FINGYA 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 FINGYA 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 FINGYA kullanırken karaciğer fonksiyon testlerinde artış gelişmesi açısından artmış bir risk taşıdığını gösteren herhangi bir veri mevcut olmasa da, FINGYA önemli karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda kullanılırken dikkat gösterilmelidir.

Serolojik testle etkileşim:

Fingolimod ikincil lenfoid organlarda redistribüsyon nedeniyle kan lenfosit sayısını azalttığından, FINGYA 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 FINGYA 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 FINGYA ile tedavi sırasında düzenli olarak takip edilmelidir.

Respiratuvar etkiler:

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

Geride dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası ortamda 0,5 mg dozda seyrek geride 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. Geride dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu semptomları genellikle geride dönüşümlü olmakla birlikte, iskemik inme veya serebral hemorajiye dönüşebilir. Tanı ve tedavide bir gecikme kalıcı nörolojik sekele yol açabilir. Bu sendromdan şüphe edilirse, FINGYA bırakılmalıdır.

İmmünoşpresif veya immünoşmodülatör tedavilerle önceki tedavi:

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

Hastalar genellikle interferon veya glatiramer asetattan FINGYA tedavisine doğrudan geçebilir.

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

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

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

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

FINGYA 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.

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:

FINGYA 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. FINGYA'nın bırakılmasından hemen sonra immünosupresanların 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. FINGYA tedavisinin bırakılması gerekli görülüyorsa, bu süre boyunca hastalar olası rebound ile ilgili belirtileri için izlenmelidir.

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 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.

Aşısı:

FINGYA 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 FINGYA ile tedavi başlatılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Bu tip hastalarda FINGYA 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, 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 farmakokinetikini değiştirmesi beklenmemektedir.

Fingolimodun oral kontraseptifler (etinilöstradiol ve levonorgestrel) ile eşzamanlı olarak uygulanması ile oral kontraseptif maruziyetinde herhangi bir değişiklik görülmemektedir. Diğer progesterajenleri 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)

FINGYA tedavisinin başlatılmasından önce çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara fetüse gelebilecek potansiyel riskler ve FINGYA ile tedavi sırasında etkili doğum kontrol yöntemi ihtiyacına ilişkin danışmanlık sağlanmalıdır. Tedavinin bırakılması durumunda bileşimin 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. FINGYA kullanımı esnasında hamile kalırsa, FINGYA tedavisinin kesilmesi önerilir.

Gebelik dönemi

Tedavi sırasında kadınlar gebe kalmamalıdır ve etkin doğum kontrolü önerilir. Eğer bir kadın FINGYA aldığı sırada gebe kalırsa, FINGYA'nın 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 güvenlilik 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, FINGYA kullanan kadınlar emzirmemelidir.

Üreme yeteneđi / Fertilité

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

FINGYA'nın araç ve makine kullanımı üzerine bilinen etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

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

4.8. İstenmeyen etkiler

FINGYA güvenlilik popülasyonu, tekrarlayan–düzelen tip (relapsing–remitting) multipl sklerozu olan hastalarla yürütülen iki Faz III plasebo kontrollü klinik çalışmadan ve bir Faz III aktif kontrollü klinik çalışmadan elde edilmiştir. FINGYA 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. FINGYA 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 menenjitisi 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, FINGYA 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 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).

Maküler Ödem:

Klinik çalışmalarda maküler ödem 0,5 mg'lık önerilen FINGYA 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 tamı 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).

FINGYA diabetes mellituslu multipl skleroz hastalarında araştırılmamıştır. Diabetes mellituslu hastaların dahil edildiği böbrek nakli klinik çalışmalarında FINGYA 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 uyarları ve önlemleri).

Bradikardi:

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

Multipl skleroz klinik çalışmalarında ilk dozdan sonra kalp hızındaki ortalama maksimum azalma, FINGYA 0,5 mg için ortalama kalp hızında dakikada 12-13 atışlık azalmalarla doz ertesi 6 saatte görülmüştür. FINGYA 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 FINGYA 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. FINGYA 0,5 mg kullanan hastaların % 0,2'inden azında ikinci derece atriyo-ventriküler blok tespit edilmiştir.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde gözlenen ileti anomalileri tipik olarak geçici, asemptomatik olup, tedavinin 24 saati içinde düzelmiştir. Çoğu hastada tıbbi girişim gerekmemişse de, yapılan klinik çalışmalarda 0,5 mg doz kullanan bir hasta asemptomatik ikinci derece Mobitz I atriyo-ventriküler blok tedavisi için izoprenalin kullanmıştır.

Pazarlama sonrası dönemde, FINGYA 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 kullanımını ve/veya diğer hastalık öyküleri değerlendirmeleri zorlaştırmıştır. Bu tip olayların FINGYA ile olan ilişkisi kesin değildir.

Kan basıncı:

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

Karaciğer fonksiyon testleri:

FINGYA ile tedavi edilen multipl sklerozlu hastalarda çoğunlukla alanin aminotransferaz (ALT) artışı olmak üzere hepatit enzimlerinde artış bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda, FINGYA 0,5 mg ile tedavi edilmiş hastaların %8,0 ve %1,8'i, ALT'nin serumdaki düzeylerinde sırasıyla $\geq 3x$ ULN ve $\geq 5x$ ULN olmak üzere asemptomatik yükselme yaşamıştır. Bazı hastalarda tekrar maruziyet ile birlikte karaciğer transaminaz yükselmelerinde nöksler görülmüş olup, bu durum fingolimod ile ilişkiyi desteklemektedir. Klinik çalışmalarda transaminaz yükselmeleri tedavi herhangi bir zamanda meydana gelmiş ancak artışların çoğu ilk 12 ay içinde görülmüştür. ALT düzeyleri FINGYA tedavisi bırakıldıktan sonra yaklaşık 2 ay içinde normale dönmüştür. $\geq 5x$ NÜS ALT artışları olan ve FINGYA 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 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:

FINGYA 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.

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 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, immüno-supresyon ve çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkili olarak tarif edilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tekli dozlar sağlıklı gönüllülerde önerilen dozun (0,5 mg) 80 katına kadar tolere edilebilmiştir. 6 gönüllüden 5'i 40 mg'da küçük çaplı hava yolları (iç çapı <2 mm olan bronşöller) reaktivitesi ile klinik olarak tutarlı hafif nefes darlığı veya rahatsızlığı bildirmiştir.

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. FINGYA'nın 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, FINGYA'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 <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 l'e bağlanır ve merkezi sinir sistemindeki nöral hücrelerde yerleşik S1P reseptörü l'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/ μ L'lik en düşük lenfosit sayımına veya başlangıcın yaklaşık % 30'una ulaşır. Hastaların yüzde on sekizi en az bir durumda 200 hücre/ μ L altındaki en düşük değere ulaşmıştır. Kronik günlük doz uygulaması ile düşük lenfosit sayısı korunmaktadır. T ve B lenfositlerinin çoğunluğu lenfoid organlardan düzenli olarak geçmekte olup, bunlar fingolimoddan etkilenen başlıca hücrelerdir. T lenfositlerinin yaklaşık % 15-20'si periferik immün sistem hakkında bilgi veren önemli hücreler olan bir efektör hafıza fenotipine sahiptir. Bu lenfosit alt kümesi tipik olarak lenfoid organlara geçmediğinden fingolimoddan etkilenmez. Periferik lenfosit sayısı artışları fingolimod tedavisinin durdurulduğu günler içinde belirgin olup, tipik olarak normal sayısına bir ila iki ay içinde ulaşılır. Kronik fingolimod doz uygulaması nötrofil sayısında başlangıcın yaklaşık % 80'ine kadar hafif bir azalmaya yol açar. Monositler fingolimoddan etkilenmez.

Fingolimod tedavinin başlangıcında kalp hızında ve atriyo-ventriküler iletide geçici bir azalmaya neden olur (Bkz. Bölüm 4.4 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 $\leq 13,0$ ms % 90 GA üst sınırına sahip bir QTcI uzaması ile sonuçlanmıştır. Fingolimod ve QTcI uzamasına ilişkin doz maruziyeti-yanıt ilişkisi söz konusu değildir. Fingolimod tedavisi ile ilişkili, QTcI'ya ilişkin mutlak veya başlangıçtan itibaren olan ve insidans artışı olarak belirtilebilecek bir değişiklik görülmemiştir. Multipl skleroz çalışmalarında klinik olarak QT aralığına ilişkin bir uzama görülmemiştir. FINGYA'nın etkililiği tekrarlayan-düzelen tip multipl sklerozlu hastalarda FINGYA 0,5 mg ve 1,25 mg'nin günde bir kez uygulanan dozlarını değerlendiren 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 FINGYA 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

	FINGYA 0,5 mg	Plasebo
Klinik Sonlanım Noktaları		
Yıllık atak oranı (birincil sonlanım noktası)	0,18**	0,40
24. ayda atak yaşamadan kalan hasta yüzdesi	% 70**	% 46
3 aylık doğrulanmış özürlülük ilerleme riski yüzdesi [†]	% 17	% 24
Tehlike oranı (% 95GA)	0,70 (0,52, 0,96)*	
MRG Sonlanım Noktaları		
Yeni veya yeni büyüyen T2 lezyonu sayısının 24 aydaki medyanı (ortalama)	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
24. ayda Gd-tutan lezyon sayısı medyanı (ortalama)	0,0 (0,2) **	0,0 (1,1)
24 aydaki beyin hacmindeki yüzde değişikliğin medyanı (ortalama)	-0,7 (-0,8) **	-1,0 (-1,3)
[†] Özürlülük ilerlemesi 3 ay sonra doğrulanan Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skalası (EDSS)'da 1 puanlık artış olarak tanımlanır. ** p<0,001, *p<0,05 plaseboya kıyasla Klinik sonlanım noktalarına ilişkin tüm analizler tedavi amaçlı düzende yapılmıştır. MRG analizleri değerlendirilebilir veri setini kullanmıştır.		

Çalışma D2309 (FREEDOMS II) [194] Çalışma D2301'ine (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 relapsa 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

	FINGYA 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 özürülük ilerleme riski yüzdesi [†]	% 25	% 29
Tehlike oranı (% 95GA)	0,83 (0,61, 1,12)	
MRG sonlanım noktaları		
Yeni veya yeni büyüyen T2 lezyonu sayısının 24 aydaki medyanı (ortalama)	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
24. ayda Gd-tutan lezyon sayısı medyanı (ortalama)	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
24 aydaki beyin hacmindeki yüzde değişikliğin medyanı (ortalama)	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
[†] Özürülük ilerlemesi 3 ay sonra doğrulanan Genişletilmiş Özürülük 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

	FINGYA 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 özürülük ilerleme riski yüzdesi [†]	% 6	% 8
Tehlike oranı (% 95GA)	0,71 (0,42, 1,21)	
MRG Sonlanım Noktaları		
Yeni veya yeni büyüyen T2 lezyonu sayısının 24 aydaki medyanı (ortalama)	0,0 (1,7)**	1,0 (2,6)
12. ayda Gd-tutan lezyon sayısı medyanı (ortalama)	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
12 aydaki beyin hacmindeki yüzde değişikliğin medyanı (ortalama)	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
[†] Özürülük ilerlemesi 3 ay sonra doğrulanan Genişletilmiş Özürülük 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 özürülük 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 FINGYA öğünlerden bağımsız olarak alınabilir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

Dağılım:

Fingolimod kırmızı kan hücrelerinde, kan hücrelerinin % 86'lık fraksiyonu ile yüksek derecede dağılır. Fingolimod-fosfat kan hücrelerinde <% 17'lik daha küçük bir dağılıma sahiptir. Fingolimod ve fingolimod-fosfat yüksek derecede proteine bağlıdır (>% 99,7). Fingolimod ve fingolimod-fosfatın proteine bağlanması renal veya hepatik bozuklukla değişmemektedir.

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

Radyoiyodo-işaretli fingolimod ile tekli intravenöz doz alan dört sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışma, fingolimodun beyne girdiğini göstermiştir. Kararlı durumda 0,5 mg/gün FINGYA 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 $6,3 \pm 2,3$ l/saattir ve ortalama belirgin terminal yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 6-9 gündür. Fingolimod ve fingolimod fosfatın kan düzeyleri terminal fazda paralel olarak azalır, bu da, her ikisi için de benzer yarılanma ömrüne yol açar.

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

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

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 FINGYA'ya ilişkin herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta şiddetli veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf A, B, C) olan gönüllülerde değerlendirildiğinde tekli doz fingolimodun farmakokinetiği (1 veya 5 mg) fingolimod C_{maks} 'ı üzerinde herhangi bir değişiklik göstermezken EAA'da sırasıyla % 12, % 44 ve % 103'lük bir artış göstermiştir. Sanal eliminasyon yarılanma ömrü hafif karaciğer yetmezliğinde değişmezken, orta şiddetli ve şiddetli karaciğer yetmezliğinde % 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 FINGYA'nın güvenilirlik ve etkililiği çalışılmamıştır. FINGYA 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.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Fingolimodun klinik öncesi güvenilirlik profili farelerde, sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda değerlendirilmiştir. Majör hedef organlar çeşitli türlerde lenf sistemi (lenfopeni ve lenfoid atrofi), akciğerler (artmış vücut ağırlığı, bronko-alveolar bağlantıda düz kas hipertrofisi) ve kalp (negatif kronotropik etki, kan basıncında artış, perivasküler değişiklikler ve miyokard dejenerasyonu); sadece sıçanlarda kan damarları (vaskülopati) ve çeşitli türlerde sadece yüksek dozlarda hipofiz bezi, midenin ön bölümü, karaciğer, böbrek üstü bezleri, gastrointestinal sistem ve sinir sistemi (sıklıkla genel toksisite belirtileri ile ilişkili) olmuştur.

Sıçanlarda 0,5 mg dozda insan sistemik maruziyetine (EAA) dayalı olarak sınırın yaklaşık 50 katını temsil eden, 2,5 mg/kg'lık maksimum tolere edilebilir doza kadar oral fingolimod dozlarında yapılan 2 yıllık bir biyoanalizde karsinogenisiteye ilişkin herhangi bir kanıt gözlenmemiştir. Ancak 2 yıllık bir fare çalışmasında 0,5 mg günlük dozdaki insan sistemik maruziyetine dayalı olarak (EAA) sınırın yaklaşık 6 katını temsil eden 0,25 mg/kg ve daha yüksek dozlarda artmış bir malign lenfoma insidansı görülmüştür.

Fingolimodun bir Ames testinde ve bir L5178Y fare lenfoma hücre hattında *in vitro* mutajenik olmadığı görülmüştür. V79 Çin hamster akciğer hücrelerinde *in vitro* herhangi bir klastojenik etki görülmemiştir. V79 hücrelerinde 3,7 µg/mL ve üzerindeki konsantrasyonlarda fingolimod sayısal (poliploidi) kromozomal anomalileri indüklemiştir. Fingolimod farelerde ve sıçanlarda *in vivo* mikronukleus testinde klastojenik bulunmamıştır.

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

Fingolimod 0,1 mg/kg veya daha yüksek dozlarda verildiğinde teratojenik bulunmamıştır. En yaygın görülen fetal iç organ malformasyonları persistan trunkus arteriosus ve ventriküler septum

kusurunu içermiştir. Sıçanlarda 1 mg/kg ve daha yüksek dozlarda implantasyon sonrası kayıpta bir artış ve 3 mg/kg'da canlı fetüslerde bir azalma gözlenmiştir. Fingolimod 1,5 mg/kg ve daha yüksek dozlarda artmış bir embriyo-fetal mortalite ve 5 mg/kg'da canlı fetüsün yanı sıra fetal büyümede bir azalmanın meydana geldiği tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır.

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül çekirdeği:

Mannitol

Magnezyum stearat

Kapsül kabuğu:

Sarı demir oksit (E172)

Titanyum dioksit (E171)

Jelatin (sığır kaynaklı)

Baskı mürekkebi:

Şellak (E904)

Susuz alkol

İzopropil alkol

Bütil alkol

Propilen glikol

Saf su

Güçlü amonyak çözeltisi

Potasyum hidroksit

Siyah demir oksit (E172)

Sarı demir oksit (E172)

Titanyum dioksit (E171)

Dimetikon

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

PVC/PVDC-Alu blister.

7 ve 28 kapsül içeren blister ambalaj.

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi rnlerin Kontrolü Yönetmelięi’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelięi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farmanova Sağlık Hizmetleri Limited řirketi
Suryapı & Akel İř Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah.
řehit Sinan Eroęlu Cad. No:6 34805
Kavacık / Beykoz / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2015/862

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.11.2015

Ruhsat yenileme tarihi: 30.05.2016

10. KÜB'n YENİLENME TARİHİ