سواغات: مانيتول، ستيارات ماغنسيوم، ثاني أكسيد التيتانيوم، جيلاتين.

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة في كل وحدة كېسولات تحتوى على ٥,٠ مجم فينجوليمود (في شكل هيدر وكلوريد).

واعى الاستعمال/ الاستخدامات المكنة ِّصَيِّ باستعمال جيلينيا لعلاج المرضى الذين لديهم تصلب متعدد (MS) مصحوب بفترات انتكاس وخمود، تقليل معدل الانتكاسات وابطاء تقدم العجز.

> فرعة/ طريقة الاستعمال الفئات العامة من المرضى

لجرعة الموصَى بها من جيلينيا هي كبسولة واحدة ٥٠٠ مجم مرة واحدة يومياً، تؤخذ بالفم مع الطعام أو ا تم نسيان إحدى الجرعات، يُستَكمَل العلاج بإعطاء الجرعة التالية المقررة.

كن للمرضى أن يُحوَّلوا مباشرة من استعمال إنترفيرون بيتا أو جلاتيرامير أسيتات إلى استعمال يجب توخي الحذر عند تحويل المرضى من استعمال ناتاليزوماب وغيره من الأدوية الخامدة للمناعة إلى

ستعمالٌ جيلينياً (انظر "التُحذيرات والاحتياطات: العلاج المُسبق بالأدوية الخامدة للمناعة"). الراقبة عقب الجرعة الأولى من جيلينيا

يجب إجراء رسم قلب كهربي (ECG) باستخدام ١٢ مجس في جميع المرضى قبل بدء العلاج وفي نهاية فترة الراقبة على مدى ٢ ساعات. يجب قياس النبض وضغط الدّم في جبيع المّرضى كل ساعة بحثاً عن علامات بطء القلب واضطرابات التوصيل الأنيني البطيني لمدة ٦ ساعات على الأقل بعد تناول الجرعة الأولى. يجب وفير إمكانيات العلاج الطارئ للقلب. يُوصَى بإجّراء مراقبة بواسطة رسم قلب كهربي (ECG) مستّمر في الوقت الحقيقي خلال الست ساعات الأولى بعد الجرعة الأولى من جيلينيا. بغن المرضي تُحتاجون أن تستمر مراقبة القلب لديهم بعد الـ٦ ساعات الأولى من بدء العلاج (انظر أيضاً لراقبة عقب الجرعة الأولى من جيلينيا - الجدول الملخص في هذا البند و "التحذيرات والاحتياطات"). بالإضافة لى ذلك، فإنه من مسئوليّة الطبيب العالج أن يقرر إلى أي مدى سيلزم أيضاً مراقبة القياسات الحيوية/ سم القلب الكهربي (ECG) عقب الجرعات اللاحقة (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**"). لجدول التالي يلخّص إجراءات المراقبة القلبية عقب الجرعة الأولى من جيلينيا (انظر أيضاً "التحذيرات

بدول ١: المراقبة عقب الجرعة الأولى من جيلينيا - الجدول الملخص

جميع المرضى ب مراقبتهم لمدة ٦ ساعات من جهة أعراض بطء القلب واضطرابات التوصيل الأذيني البطيني كم

جراء رسم قلب كهربي (ĒCĠ) باستخدام ١٢ مجس قبل بدء العلاج وبعد فترة المراقبة على مدى ٦

أن تتعافى سرعة القلب

ى الأقل لمدة ليلة واحدة.

يوصَى بإجراء مراقبة بواسطة رّسم قلب كهربي (ECG) مستمر (في الوقت الحقيقي) المرضى الذين تحدث لديهم اختلالات في الـ ٦ ساعات الأولى عقب الجرعة الأولى في حالة اضطراب النظم القلبي يجب أن تستمر مراقبة المريض عقب فترة المراقبة التي

استمرت ٦ ساعات إلى أن تزول ا	طيء المصحوب بأعراض
يجب أن تستمر مراقبة القلب إلى ولمدة ساعتين بحد أدنى.	وصلت سرعة القلب إلى أدنى متوى بعد ٦ ساعات من الجرعة زلى
يجب أن تستمر مراقبة القلب علم	تم اكتشاف أي معا يلي في رسم للله الكهربي (202) بعد 1 ساعات الإلي الكيم الله الكهربي (202) بعد 1 ساعات سرعة القلب ( 6 شربة في الدقيقة ومستمر من الدرجة الثانية أو إحصار أذنية بطيني من درجة تم الكهربي (202) ك ه مللي ثانية تم اكتشاف ما يلي في رسم القلب لهربي (202) في أي نقطة زمنية الخيابة بأو يتا يقطة زمنية با فترة الراقية بعد الرحمة الأولى، يدا الحدوث الديابة المعادية الاليابة بعد الحدوث المعادية المع

ا لزم إعطاء علاج دوائي لأعراض متعلقة باضطراب النظم القلبي البطيء عقب الجرعة الأولى، يجب براقبة المريض لمدّة لبلة واحدة في أحد مرافق الرعاية الطبية. يَجّب تكرّاً ( خطة مراقبة الجّرعة الأولى

لمرضى الذين لديهم مرض قلبي مسبق

, بعض الفئات من المرضى، لا ينبغي التفكير في إعطاء جيلينيا إلا إذا كانت الفائدة المتوقعة تفوق

جب إجراء ما يلى قبل بدء العلاج:

يؤخر التوصيل الأذيني البطيني

ب أُستشارة أخصائي قلب ليبحث إمكانية التحويل إلى دواء لا يبطئ سرعة القلب و

راو إذا كان من غير المكن تحويل المريض إلى استخدام دواء مختلف يجب إجراء مراقبة مناسبة للقلب (تشمل إجراء رسم قلب كهربي ECG مستمر) على الأقل لمدة ليلة واحدة.

ى المرضى ذوى القابلية الذين لديهم: يجب إجراء ما يلى قبل بدء العلاج:

يجب استشارة أخصائي قلب يجب اتخاذ القرار بإجراء مراقبة قلبية مناسبة (على الأقل مرض دماغي وعائي ارتفاع في ضغط الدم غير خاضع

سييرس - انقطاع شديد في التنفس أثناء النوم ولا يلقى علاجاً كذلك المرضى الذين لديهم تاريخ بوجود العلل التالية:

لرضى الذين يتلقون: حاصرات البيتا

ہا تأثیر خافض لسرعة الَّقٰلُب ،

راياميل، دلتياريم، ايفايرادين

بطات أسيتيل كولين إستريز

لمرضى الذين يتلقون أدوية تخفض سرعة القلب

ضرةً محدودة بشأن استعمال حبلينيا في المرضى الذين بتلقون علاجاً مرافقاً بحاصرات البيتا، أو حاصرات فتوات الكالسيوم التي تبطئ سرعة القلب (مثل فيراباميل، دلتيازيم، إيفابرادين)، أو المواد الأخرى التي يمكن أن تخفض سرعة القلب (مثل ديجوكسين، مثبطات أسينيل كولين إستريز [AChEI]، بايلوكاربين)، حيث أن بدء استعمال جيلينيا هو أيضاً مصحوب بإيطاء سرعة القلب (انظر "اضطراب النظم القلبي البطيع")، فإن الاستعمال المتزامن لهذه المواد أثناء البدء في إعطاء جبلينيا قد يودي إلى بطء شديد للقلب وإحصار قلبي. نظراً لإمكانية حدوث تأثير إصافي على سرعة القاب اللا يتبغي بصفة عامة بدء استعمال جيلينيا في الموسى الذي يستعملون هذه الواد بالتزان من مدادا تم التفكير في إعطاء جبلينيا، يجب أخذ نصيحة أخصائي قلب بشأن إمكانية التحويل إلي استعمال أدوية لا تبطئ سرعة القلب ولا تؤخر التوصيل الأنيني بطينيّ، ولتُحديد إجْراءات المراقبة الأمثّل عند بدء العلّاج، في الرّضيّ الذين لا يمّكن تُحويلهمّ إلىّ استعمالٌ ويةٍ أخْرِى، يجب إجراء مراقبة بواسطة رسم قلب كهربي ECG مستمر على الأقل لمدة ليلة واحدة (انظر

المرضى الذين لديهم إطالة في الفترة QT

٢٠٠٤ مللي ثانية في الرجال) قبل
 بدء العلاج
 عوامل مخاطرة إضافية تؤدي

إلى إطالة الفترة QT (مثلاً نقص

تّأسُوم الدم، نقص ماغنست بوتستيوم القرام المحصل مستسيوم الدم، أو متلازمة الإطالة الخلقية للفترة QT)

رضى الذين لديهم وذمة يقعية.

تحذيرات والاحتياطات

ضطراب النظم القلبي البطيء

الم توحد بيانات إكلينيكية متاحة عن الأمان والفاعلية في مرضى الضعف الكلوي.

غم أنه لا بلزم غم أنه لا بلزم تعديل جرعة جيلينيا في مرضى الضعف الكيدي الطفيف (الدرجة A على مقياس -Child (Pug) إلا أنه يجب توخي الحذر عند علاج هؤلاء المرضى (انظر "التح**ذيرات والاحتياطات، الوظيفة الكبدية**" و

الذين حدَّث لديهم احتشاء في عضلة القلب، ذبحة صدرية غير مستقرة، سكتة دماغية/ نويا

ماريع مدين الميان مدين المساوض (يحتاج إلى علاج داخل المستشفى)، أو فشل قلبي من الفئة ٢/٣ مسب تصنيف NYHA خلال السنة شهور السابقة.

الى علاج بادوية مضادة لاضطراب النظم القلبيّ من الفئة آa والفئة III (انظر "ا**لتحذيرات والاحتياطات**". التأثرات).

بتأخير في التوصيل الأنيني البطيني (انظر "ا**لآثار الثناؤنة** و ال**ديناميكا الدوائية**"). عقب الجرعة الأولى، تبدأ سرعة القلب تنخفض خلال ساعة واحدة، وتصل إلى ادنى مستوياتها خلال الـ ٢ ساعات الأولى، أو في بعض المرضى خلال ٢ ما ساعة لهذا السبب بحب مراقبة جميع المرضى من جهة أعراض بطء القلب على الاقل طوال الـ ٢ ساعات الأولى بعد الجرعة الأولى من جيلينيا، بعد ذلك تعود سرعة القلب إلى خط البداية

خلال شهر واحد من العلاج الزمن (انظر البند الفرعي تسرعة القلب والنظم القلبي تحت بند الديناميكا الدوائية). في المرضى الذين يستعملون ٥. مجم جيلينيا، هذا الانخفاض في سرعة القلب يبلغ في المتوسط مربات في الدقيقة (bpm). ترجد تقارير نادرة عن انخفاض سرعة القلب إلى أقل من ٤٠ ضربة في الدقيقة

نظرٌ "ا**لآثار الناوئة**"). المرضَى الَّذين حدَّثُ لديهم بطَّء في القّلب كانوا بصفَّة عامةً خالّين من الأعراض، ولكن

عدت بالارتباط بيدء استعمال حيلينيا تأخير في التوصيل الأذيني البطيني (AV)، عادةً الدرجة الأولى

سال مسار الأثيني البطيني (إطالة الفترة PR في رسم القلب الكهربي). أقل من 9. . . من المرضى الذين من الإحصار 9. . مجم جبلينيا حدثت لديهم الدرجة الثانية من الإحصار الأثيني البطيني، عادة من المنوع ١ موبينز (وينكباك). الاختلالات التوصيلية كانت عادة مؤقتة، وغير مصحوبة بأعراض، ولم تتطلب عادة

، علاج، وقد زالت خُلال الـ ٢٤ ساعة الأولِّي من العلاج. تم الإبلاغ أثناء استعمال حبلينيا في مرجلة ما بعد

تُسويِق عن حالات منعزلة من الإحصار الأثنيني البطيني الكامل المؤقت والذي زَالَ تلقائياً (انظر الأثلر الأثلار الأثلار المؤلفة و الديناميكا الدوائية).

إُجراُءات اللراقبة القلبية عُقب الجرعة الأولى (انظر أيضاً "**الجدول الملخص" خَت "الجرعة/ طريقة الاستعمال**")

في جميع الرضى، يجب إجراء رسم قلب كبريي (ECG) باستخدام ١٢ مجس قبل الجرعة الأولى وفي نهاية فترة المراقبة على مدى 7 ساعات. عند بدء استعبال جيلينيا، يجب مراقبة جميع المرضى لمدة 1 ساعات، من خلال قباس النبض وضغط الدم كل ساعة، بحثاً عن أعراض بطء القلب. بالإضافة إلى ذلك، يوضى بإجراء

مراقبة بواسطة رسم قلب كهربي (ECG) مستمر في الوقت الحقيقي خلال الست ساعات الأولى. في حالة حدوث اضطراب النظم القلبي البطيء المصحوب بأعراض عقب الجرعة الأولى، يجب اتخاذ الإجراءات

يِّلسِبة ويجّب أن تستمر مراقبة المريض عقب فترة المراقبة التيّ استمرتٌ ٦ ساعات إلى أن تزول الأعراض

-----ذا احتاج المريض إلى علاج دوائي أثناء فترة المراقبة عقب الجرعة الأولى، فيجب مراقبته لمدة ليلة واحدة في

إذا الخداج الارتضاع إلى علاج وارتها تشاعة بلاد الموقعة الموقعة القرائية والمستقدمة المستقدة من يتوقعه في المدر أخد مرافق ألماية أطبية ويتم تكرار خطة مراقبة الهرعة الأولى مقياً إعداء المستقدة الثانية بدينا ويطلب إلى أدنى إذا هدت في نهاية فترة المراقبة على مدى 1 ساعات بعد الجرعة الأولى، أن وصلت سرعة القلب إلى أدنى يتم قب الاستعمال (بما يومية إن التأثير الأقصى للدينامية على القلبة على القلب إلى انتخاب أن تستمر المراقبة إلى أن تتمافي سرعة القلب، ولدة ساعتين على الأقل. بالإضافة إلى ذلك، يجب استمرار المراقبة القلبية لمدة ليلة واحدة على الأقل إذا حدثت أي من المؤشرات

إحصار أذيني بطيني جديد الحدوث من الدرجة الثالثة عند أي نقطة زمنية أثناء فترة المراقبة عقب بدء

للاج بطء القلب بإعطاء أتروبين أو أيزوبرينالين عن طريق الحقن.

تعربي عد ٦ ساعات من بدء العلاج، إذا حدث أي مما يلي:

سرعة القلب < ٤٥ ضربة في الدقيقة

ضّ المرضّى حدثت الديهم أغراضٌ طفيفة إلى متوسطة، تشمل حدوث انخفاض في ضغط الدم، دوار، تعب، قان، ألم في الصدر، وقد زالت هذه الأعراض عادة خلال الـ ٢٤ ساعة الأولى من العلاج. إذا لزم الأمر، يمكن

ينبغى استعمال جيلينيا في المرضى الذين لديهم اضطرابات شديدة في النظم القلبي

ً *الحرائك الدوائية"). لا ينت*بغي استعمال جيلينيا في المرضى الذين لديهم ضعف كبدي متوسط (الدرجة B على مقياس (Child-Pugh) أو شديد (الدرجة C على مقياس (Child-Pugh) (انظر "**موانع الاستعمال**").

بنائات الإكلينتكية مجدودة جداً بشأن مرضى التصلب المتعدد فوق ٥٥ سنة من العمر . .

المساوي و مبينات الا يلزم تعديل جرعة جيلينيا بناء على الأعراق والأجناس (انظر "ا**خرائك الدوائية**").

: يلزَّم تعديل جرعة جيلينيا بناء على النوع (ذكر أو أنثى) (انظر "الحرائك الدوائية").

يجب استشارة أخصائي قلب، و اتخاذ القرار بإجراء مراقبة مناسبة للقلب (تشمل إجراء

رسم قلب كُهْرِبِي ECG مستمر على الأقل لدة ليلة وأحدة في أحد مرافق الرعاية الطبية).

،—عرب ). ذا تم وقف استعمال جيلينيا لأكثر من أسبوعين بعد الشهر الأول من العلاج، قد تنتكس الأثار على سرعا لقلباً وعلى التوصيل الأونيش البطيش عند أستثناف العلاق بقتل بجب اتباع نفس الإجراءات الاحتياطية لتي تم اتباعها مع البرعة الأولى. خلال أول أسبوعين من العاج، بوضي باتباع نفس الإجراءات الاحتياطية لتي تم ترانبها مع البرعة الأولى عقب وقف العلاج ليوم واحد أو أكثر: خلال الأسبوعين الثالث والرابع من ي . للرج، يوضَى باتباع نفس الإجراءات الاحتياطية التي تم اتباعها مع الجرعة الأولى عقب وقف العلاج لأكثر

طالة الفترة QT

ت تقارير عن إطالة الفترة QT في بعض المرضى الذين تلقوا جيلينيا (حالات فردية من المرضى حدثت وردت عفاريز عن «إصفاء العطرة ما كم لعن بعض المرطقية العربة بعيسيت (حادث فردية ما بموضعة عندات لديهم إطالة في QTc ين ٦٠ و ١٠ مللي ثانية؛ لم تحدث إطالة و QTc ) ١٠ مللي ثانية ولا توجد نشائج فردية ٢٠ - مللي ثانية). المرضى الذين لديهم مخاطرة بإطالة الفترة QTc لم يُسمَح لهم بالمشاركة في الدراسات الإكلينيكية. الدلالة الإكلينيكية لهذه المشاهدات غير واضحة.

حيث أن بدء استعمال جيلينيا يؤدي إلى انخفاض سرعة القلب وإطالة الفترة P7. لذلك يُحظّر استعمال جيلينيا في المرضى الذين لديهم الفترة P7C عند خط البداية تبدأ من ..ه مللي خالية النظر م**وانع** الاستعمال في الترافية في استعمال جيلينيا في الفتات التالية من المرضى، يجب أخذ نصيحة أخصائي قلب لاتخاذ القرار بشأن المراقبة القلبية المناسبة (ويشمل ذلك للراقبة بواسطة رسم القلب الكهربي ECC ستمر على الأقل أدة ليلة واحدة في أحد مرافق الرعاية الطبية): الرضي الذين لديهم إطالة ملموسة في الفترة Sv. (QTc) QTc مللي ثانية في النساء، So. (QTc مللي ثانية الميانية) على

شياء أخرى بحالات من التواء القمم في مرضى البطء القلبي. وحيث أن بدء استعمال جيلينيا يؤدي إلـ إبطاء سرعة القلب، فلا ينبغي استعمال جيلينيا بالتزامن مع هذه الأدوية (انظر "موانع الاستعمال").

ضَى الذِّين تُحدثُ لدِّيهم علامات تَدل على الْعدوى أثناء الْعلاج، لا سيما إذَّا تَمَّ الاَسْتِياهُ في العدوي بفيّرو بررضي الدين مدين مدينها من المدين عدل على المعادي المداء المعادية الأطاع المسيدة عمل المعادية والمعادية الهرون الذلك الهروسي حيث أن التخلص من فينجوليمود عنه ويقف العلاج قد يستغرق مدة تصل إلى شهرون الذلك يجب الاستمرار في مراقبة العدوى طوال هذه الفترة (انظر البند الفرعي أدناه: "وقف العلاج"). لا ينبغي استعمال الأموية المضادة للأورام، أو الخامدة للمناعة، أو المعالة للمناعة بالتزامن معه، نظراً لمخاطرة حدوث أثار إضافية على الجهاز المناعي. سب على سهور مصلعي. وي على المرض الدين يستعملون جيلينيا بأن يقوموا بإيلاغ طبيبهم عن أي أعراض للعدوى. يجب في وقف استعمال جيلينيا إذا حدثت لدى المريض أي عدوى خطيرة، ويجب تقييم الفوائد مقابل لمخاطر قبل استئناف العلاج.

المرضى الذين لديهم إحصار أذبني بطبني من الدرجة الثانية من النوع ٢ موبيتز، أو إحصار أذيني بطيني من الدرجة الثالثة، أو متلازمة الاعتلال الجببي، إذا كانوا لا يرتدون منظما للقلب. المرضى الذين لديهم الفترة QTC عند خط البداية تبدأ من ٥٠٠٠ مللي ثانية (انظر "ا**لتحنيرات** العرضي الذين لديهم الفترة QTC عند خط البداية تبدأ من ٥٠٠٠ مللي ثانية (انظر "ا**لتحنيرات** ؛ ينبغي استعمال جيلينيا في المرضى الذين لديهم ضعف كبدي متوسط أو شديد/ تليف كبدي (بما يقابل لدرجة B و C على مقياس (Child-Pugh) أو الحالات النشطة الحادة أو المزمنة من الالتهاب الكبدي B. للعين – مع فحص قاع العين بما في ذلك فحص البقعة – قبل بدء استعمال جيلينيا، وبعد ٣-٤ شهور من بد متّعماله. يجب فحصّ بصر المريّض كل ٦ شهور بواسطة طبيب الأعصاب المعالج. إذا اشتكى المريض مر اضطرابات بَصَرِية في أي وقَت أثّناء استعمال جيلينيا، يجب فحص قاع آلعين، بنا في ذلك فحص البيّعة يجب إجراء فحوصات دورية للعين أثناء استعمال جيلينيا في مرضى السكر أو المرضى الذين لديهم تاري عن التَّهاب العنبية وفي المرضى الذين لديهم تاريخ عن ودَّمة بقِّعية (انظر "موا**نع الاستعمال**").

لالتهاب الكبدي B نظراً لمخاطرة حدوث اشتداد للمرض الكبدي القيروسي (انظر أيضاً "موانع الاستعمال")

المرضى الذين تحدث لديهم أعراض توحي بخلل في الوظيفة الكبدية، مثلاً في شكل فيء غير معروف السبب أو يرقان، يجب أن تُقاس لهم فوراً الإنزيمات الكبدية. يجب وقف استعمال جيلينيا إذا ثبت حدوث تلف

(DLCO) خلال الشهر الأول بعد بدء استعمال جيلينيا. وقد ظلت هذه القيم المنخفضة مستقرة بعد ذلك. بعد (PLCO) خلال الشهر الأول بعد بدء استعمال جيلينيا. وقد ظلت هذه القيم المنخفضة مستقرة بعد ذلك. بعد 3 شهرا من العلاج كان الانخفاض في بكا المنود أما فيما يختص بقياسات DLCO المناقبة كان الانخفاضات عام حدم فينجوليمود و ٢٠٠٪ مع العلاج المعرد أما فيما يختص بقياسات DLCO المنظقة كانت الانخفاضات عام المناقبة بعد 3٢ شهرا من العلاج 1.7٪ مع ٥٠٠ مجم فينجوليمود و ٢٠٪٪ مع العلاج المعود. التغيرات F تُبدو قابلة للعكس عقب وقّف استعمال الدواء. البيانات محدودة بشأن قابلية عكس التغيرات DLCO عقب وقف العلاج. في الدراسات الإكلينيكية المضبوطة في مرضى التصلب المتعدد (MS)، حدث م تنفس في أرض المرضى الذين تلقوا 6 . . مجم فينجوليمونو 5 ٪ من المرضى الذين تلقوا العلاج الموه. بعض المرضى أنهوا استعمال جيلينيا بسبب حدوث ضيق تنفس غير معروف السبب في الدراسات الامتدادية (غير المفسطة)، لم تجز دراسات على استعمال جيلينيا في مرضى التصلب المتعدد (MS) الذين لديهم ضعف في الوظيفة الرئوية، المرضى الذين تظهر عليهم أعراض توجى باضطراب الوظيفة الرئوية يجب أن يقحصهم أخصائي (مع إجراء اختبارات تشمل قياس التنفس وقياس DLCO).

ستيرك في البد المعول، فإن 7. مجم جيلونيا يؤدي إلى انخفاض قابل للعكس في عدد الخلايا الليمفاوية بنسبة ٧٠٪ من قيم حالة الثبات. يجب أن تُقاس أعداد خلايا الدم بصفة منتظمة. العلاء السبق بالأدوية الخاودة للمناعة

عند تحويل المرضى من استعمال إنترفيرون بيتا أو جلاتيرامير أسيتات إلى استعمال جيلينيا، لا يلزم فتر لاعتبار مدَّةً وَاليَّة مفعول المادة المُستخذَّمة بالتحديد عند بدُء إعطاء جيلينيا لُغْرَض تُجنب حدوث أ

إِذَا تَمْ اتَخَاذُ القَرارِ بوقف استعمال جيلينيا، يجب أن يوضَع في الاعتبار أن فينجرليمود يستمر في الدم ويزاول أشاره الدوائية، مثل خفض أعداد الخلايا الليمفاوية، لدة تصل إلى شهرين بعد أخر جرعة. تعود أعداد الخلايا الليمفاوية إلى النطاق الطبيعي عادةً خلال ١-٢ شهر مِن وقف العلاج (انظر "الحرائك المواثية"). إذا تم الخلايا الليمفاوية إلى النطاق الطبيعي عادةً خلال ١-٣ شهر مِن وقف العلاج (انظر "الحرائك المواثية"). إذا تم

ملحوظة عامة البيانات لارزالت غير كافية لتقييم الفاعلية والآثار الجانبية المصاحبة لاستعمال جيلينيا لفترات أطول

" يَنْبِغِي اسْتِعْمَالِ الْأَدُوبِيَّةِ المُضادةِ للأورامِ، أو الخامدةِ للمناعةِ، أو المعدُّلةِ للمناعة بالتزام: معه، نظ

مناطرة حدوث أثار إضافية على الجهاز المناعي (انظر "التحذيرات والاحتياطات"). لذلك يجب أيضاً مراع فترات الانتظار المناسبة عند تحويل المرضى من استعمال العلاجات طويلة المفعول التي تزاول أثارا علم الجهاز المناعي، مثل ناتاليزوماب أو ميتوكسانترون (انظر "ا**لتحذيرات والاحتياطات: العلاج المسبق بالأدوي**ا لخَاهُدة للمِفْاعَة ". في التَجَارِبِ الإكليَديَكِية لمرضُ التصلُّبِ المتعدِّد، عنْدما تَم إعطاء علاج متزاُمن لعلاج لانتكلسات باستخدام دورة علاجية قصيرة من الكورتيكوستيرويدات، لم يصاحب ذلك أي زيادة في معدل حدوث العدوى.

العدوي بالحراثيم والطفيليات

قد تكون فاعلية التطعيمات مِحدودة أثناء استعمال جيلينيا، ولمدة تصل إلى شهرين بعد استعماله. قد

سبب من الرجار) فيل بدء العلاج.

- المرضى الذيل لديهم عوامل مخاطرة إضافية تؤدي إلى إطالة الفترة PT (مثل نقص بوتلسيوم الدم، نقص ماغنسيوم الدم، نقص ماغنسيوم الديه و التأثرات ).
ماغنسيوم الديهم عوامل مخاطرة إضافية المقترة PT) (انظر "الميناميكا الدوائية و "التأثرات ).
يجب أن تُجزى مراقبة قلبية مستمرة على الأقل لمدة ليلة واحدة في المرضى الذين لديهم الفترة QTc ك.٠٠ ملي ثانية في نهاية فترة المراقبة على مدى ٦ ساعات عقب بدء العلاج (انظر "الجرعة/ طريقة الاستعمال).

المستعدان). لم تُجرّ دراسات على استعمال جيلينيا في المرضى الذين لديهم اضطرابات في النظم القلبي ويحتاجون إلى علاج بادوية مضادة لاضطراب النظم القلبي من الفئة 13 (مثل كينيدين، بروكيناميد) أو الفئة III (مثل أميردارون، سوتالول). الأدوية المصادة لاضطراب النظم القلبي من الفئة 18 والفئة III، كانت مصحوبة ضمن أميردارون، سوتالول).

من الأثار الدوائية الجوهرية التي يُحدثها جيلينيا هو حدوث انخفاض مرتبط بالجرعة في عدد الخلاي الليمفاوية في الدم المعيطي إلى ٢٠-١٪ من قيم خط البداية، وهذا ناتج عن احتجاز الطلاحة الليمفاوية الليمفاوية الليمفاوية الليمفاوية خط البداية، وهذا ناتج عن احتجاز الخلايا الليمفاوية بطريقة قالية للعكس في الأنسجة الليمفاوية انظر "الحرائك الدوائية") قد تؤدي إلى زيادة مخاطرة الاثنار الخرائك الدوائية") قد تؤدي إلى زيادة مخاطرة العدى (انظر "الأثار المناوئة")، لا ينبغي بدء استعمال جبلينيا في المرضى الذين لديهم عدوى نشطة جادة أو مزمنة (انظر "موانع الاسمتعمال")، لذلك بجب اتخاذ الإجراءات التشخيصية والعلاجية المناسبة فوراً في

ر تتعمير فاعلية التطعيمات محدودة أثناء استعمال جيلينيا، ولدة تصل إلى شهرين بعد استعماله (انظر قد تكون أدناه: "وقف العلاج"). يجب تجنب استعمال اللقاحات الحية الموفدة. مثلما يحدث مع أي مستحضر دوائي معدل للمناعة، يجب مراعاة اختبار الأجسام المضادة للفيروس النطاقي الحماقي (/VZV) قبل بدء إعطاء جيلينيا في المرضى الذين ليس لديبم تاريخ عن مرض الجديري (الحماق) أو الذين لم يطعموا ضد VZV. يجب مراعاة إعطاء تطعيم VZV في المرضى الذين لديهم الأجسام المضادة سالبة قبل البدء في إعطاء جيلينيا. لا ينبغي بدء إعطاء جيلينيا إلا بعد مرور شهر على التطعيم لضمان الفاعلية

وردّت تقارير ً عن حدوث وذمة بقعية مع أو بدون أعِراض بصرية في ٤٠. ٪ من الرضى الذين يتلقون ٥٠. مجم جيلينيا (انظر "ا**لآثار النائلة")**، وهي تحدث أساساً خلال الـ ٣-٤ شهور الأولى من العلاج. يجب إجراء فحص

ت و قياس قيم الوظيفة الكندية قبل بدء استعمال جيلينيا وبعد ١ و ٣ و ٦ شهور من بدء العلاج. يجب عما اختبارات الوظيفة الكبدية بصفة دورية طوال مدة العلاج، متى في عدم وجود أعراض إكلينيكية. يجب إجراء مراقبة دقيقة إذا ارتفعت مستويات الترانساميناز بأكثر من ° أضعاف الحد الأعلى للطبيعم (ULN) يجب وقف استعمال جيلينيا إذا وُجد دليل متكرر على ارتفاع مستويات الترانساميناز بأكثر من أضعاف العد الأعلى للطبيعي (IJA)، ولا ينبغي استئنائه إلا بعد أن تعود القيم إلى المستوى الطبيعي. يجب تجنب تناول أي مستحضرات دوائية/ مواد أخرى قادرة على إحداث سية في الكبد (تشمل الشروبات الكحولية)، لا ينبغي استعمال جيلينيا في مرضى التليف الكبدي والضعف الكبدي (الدرجة B و C على مقياس Ĉchild-Pugh). كذلك لا ينبغي استعماله في المرضى الذين الربهم حالات نشطة حالة أو مزمنة ه

كَبِدَى يُعْتِدَ بِهُ (انظر 'إ**نزيهات التّرانسأمينيز الكبدية**'). يعتمد استئناف العلاج على ما إذا أمكن إثبات وجود أي سبب آخر للمرض الكبدي، وعلى فَانْدة استنتاف العلاج بالقابلة مع مخاطرة أنتكاسُ خَلل الوظيفة الكبدية.

مربية مرحري شوهد بالفعل انخفاض مرتبط بالجرعة في ¡FEV وفي قياسات قدرة الرئة على نشر أول أكسيد الكربوز

لمرضى الذين لديهم مخاطرة بحدوث أورام جلدية خبيثة يجب أن تُجرى لهم فحوص جلدية قبل بدء استعمال

قَيق لكُّلُّ حالة علَى حدّة بشأن توقيت بدء إعطّاء جيلينيا عُند تحويل اللّرضي من استّعمال ناتاليزوماب رعى استعمال جيسيت. عند التحويل من استعمال الأدوية الأخرى الخامدة للمناعة (مثل ميتوكسانترون)، يجب أن توضع في

البدء في علاجات أخرى خلال هذه الفترة سينتج عن ذلك تعرُّض متزامن لفينجوليمود. عند استعمال أ خامدة للَّمناعة بعد فترة قصيرة من وقف استعمّال جيلينيا فإن هذا قد يؤدي إلى تأثير إضافي على الجهاز لمناعي، لذلك يجب توخي الحذر.

عند استعمال فينجوليمود بالتزامن مع أتينولول، حدث انخفاض إضافي في سرعة القلب بنسبة ١٥٪ عقب البدء في استعمال فيديونويور بادرش مع اليونورون عند ، معنطس المنفي في سرحه المنب ينسبه ١٠٠ معني البدء في استعمال فيديونورو، وهو تأثير لم يشاقده مع دلنيازيم لا ينبغي البدء في استعمال جيلينيا في المرضى الذين يتلقون حاصرات البيتا، أو حاصرات قنوات الكالسيوم التي تبطئ سرعة القلب (مثل فيراباميل، دلتيازيم إيفاردادين)، أو المواد الأخرى التي يمكن أن تخفض سرعة القلب (مثل ديجوكسين، مثيطات أسيتيل كولين إستريز (ACEET)، بايلوكارين) نظراً لإمكانية

حدوث تأثير إضافي على سرعة القلب. إذا تم التفكير في إعطاء جيلينيا، يجب عند بدء العلاج أخذ نصيحة أخصائي قلب بشأن إمكانية التحويل إلى استعمال أدوية لا تبطئ سرعة القلب. في المرضى الذين يستعملون أدوية لا يمكن تحويلها، يجب إجراء مراقبة بواسطة رسم قلب كهربي ECG مستمر على الأقل لمدة ليلة واحدة انْظُرِ "الْتُحَذِّيراتُ والاحتياطاتُ" و "الحُرعَة/طريقة الاستعمال"). نُحَظَر استعمال حيلًا قون أدوية مضادة لاضطراب النظم القلبي مّن الفئة Ia أو الفئة III (انظر "**موانع الاستعمال**")

استعمال اللقاحات الحية الموهِّنة إلى مخاطرة حدوث عدوى، وبالتالي يجب تُجنبها (انظر "ا**لآثار الناوئة**"). تأثرات الحرائك الدوائية م*رزى العرائك الدواني* ي البشر، يؤيِّض فينجوليمود أساساً عن طريق CYP4F2 وربما غيره من أيزوإنزيمات CYP4F. أظهرت لدراسات في زجاجيات المختبر في الخلايا الكبدية أن CYP3A4 قد يساهم في أيض فينجوليمود، إذا كان CYP3 في حالة تحريض شديد. قدرة فينجوليمود وفينجوليمود فوسفات على تثبيط أيض الأدوية المرافقة

راسات التثبيط في زجاجيات المختبر في الميكروسومات الكبدية البشرية الُجِعْمة والركائز المسيارية الإضبة القاصة البيت أن فنيجوليون وفيتوليون فوسفات لليها قدوة مسئلة أو مندعة على تشييط شاط إنزيات CYP20 (CYP26 أو CYP26 أو CYP26 أو (CYP2C9 أو CYP2C9 أو CYP2C) لأدوية التي يتم إطراحها أساساً من خلال أيضها يواسطة الأيزوانزيمات الجوهرية لسيتوكروم P450. حرة فينجوليمود وفينجوليمود فوسفات على خَفيز أيضهما الذاتي و/أو أيض الأدوية

CYP4F2 CYP2C19 CYP2C9 CYP2C8 CYP2C8 CYP1A2 CYP3A ABCB1(Pgp)mRNA الفلايا الكبدية البشرية الابتدائية. لم يحفز فينجوليمود MRNA، أو نشاط إنزيات CYP450 المختلفة و Indeed المختلفة و ABCB1، فيما يتعلق بضبط المادة الناقلة. لذلك من غير المتوقع أن يؤدي فينجوليمود بالتركيزات العلاجية إلى حدوث تعفيز يُعتد به إكلينيكياً لإنزيمات CYP450 التي تم اختبارها أو (Pgp) ABCB1. لم تظهر التجارب في ذجاجيات المُختبر أي دليل على تحريض CYP بواسطة فينجوليمود فوسفات. من غير المتوقّع أن يؤدي فينجوليمود وفينجوليمود فوسفات إلى تشبيط النقاط الأدوية المرافقة و/أو المواد البيولوجية الفعالة التي نُنقَل بواسطة OATPIBI أو OATPIBS أو NTCP. كذلك من غير المتوقّع أن يؤديا

التركيزات العلاجية التِّي تثبيط هروب الأبوية البرافقة و/أو البواد البيولوجية الفعالة التي تُنقَلُّ يواسطة . البروتين المقاوم لسرطأن الندي (MXXR) أو مضحة توريد الأملاح الصغراوية (BSEP)، أو البروتين ٢ المصاحب لمقاومة أدوية متعددة (MRP2)، أو النقل الذي يتم من خلال MDR1. أقراص منع الحمل التي تؤخذ بالفع عند إعطاء ٥٠٠ محم فينحوليمود يومياً بالتزامن مع أقراص منع الحمل التي تؤخذ بالفم (ايثينيل ست وعصاء المرابع مستوريل) لم ينتج عن ذلك أي تغيير في التعرفي لا على الما التي تعالى الما التي تؤخذ بالفع. [سترانيم لفينجوليمود وفينجوليمود فوسفات متسقاً مع القيم التي تم قياسها في الدراسات السابقة. لم تغيز أي دراسات للتأثر مع أقراص منع العمل التي تؤخذ بالفم المتوية على بروجستاجين، غير أنه من غير

توقّع أنْ يؤثر فينحوليمود على التعرُّض لهذه الموَّاد. تتغير الحرائك الدوائية لجرعة مفردة من فينجوليمود عند استعماله بالاشتراك مع سيكلوسبورين عند ما الثبات، كما لم تتغير الحرائك الدوائية لسيكلوسبورين عند حالة الثبات باستخدام جرعة مفردة أو جرعات متعددة (٨٨) من فينجوليمود. هذه البيانات تدل على أن فينجوليمود لا يؤني إلى تقليل أو زيادة تصفية الأدوية التي تُصفِّى أساساً بواسطة CYP3A4، كما أنها تبين أن التثبيط القوى للناقلات Pgp

MRP2 و ÖATP-C لا يؤثر على التخلُص من فينجوليمود. يُ إعطاءً . . ٢ محم كنتوكوناز و ل مرتبن بومياً عند حالة الثبات بالتزامن مع حرعة مفردة ٥ محم فين ى زيادة (١,٧) أضعاف في AÜC لفينجوليمود وفينجوليمود فوسفات، مما يُشير إلى أن المتبطات القوية

لم توجد اختلافات عند إعطاء جرعات مفردة من فينجوليمود وفينجوليمود فوسفات بالاشتراك مع خالين أو أثروبين. كذلك لم تتغير الحرائك الدوائية لحرعة مفردة من فينحوليمود وفينحول وسفات والحرائك الدوائية لأتينولول ودلتياريم عند حالة الثبات عند إعطاء أتينولول أو دلتياريم بالتزامن

التحليل الفئوي للحرائك الدوائية للتأثرات الدوائية المكنة تم إجراءً تقييمٌ فنوي للحرائك الدوائية في مرضى التصلب المتعد، ولم يقدم دليلاً على أن فلوكسيتين وباروكسيتين (مشبطات قوية لإنزيم CYP2D6) يؤثران تأشيراً يُعتد به على تركيزات فينجوليمود أو فينجوليمود فوسفات. يؤدي إعطاء كربامازيبين إلى خفض مستويات فينجوليمود فوسفات يأقل م ٣٠٪. بالإضافة إلى ذلك، فإنّ المواد التالية الشائعة الاستخدام ليس لها تأثير يُعتد به إكلينيكياً (≤ ٢٠ لم. تُركُنزات فُننْحولىمود أو فينجوليمود فوسفات: باكلوفين، حاياننت دُافينيل، أميتريبتيلين، بريجابالين، الكورتيكستيرويدات، وأقراص منع الحمل.

حدث أنَّ فينحوليمود بقلل عدد خلايا الدم الليمفاوية من خلال إعادة توزيعها في الأعضاء الليمفاوية لتَّانويةً، لذَّك لا يمكن استخدام عدد الخلايا الليمفاويةٌ في الدم المُحيِّطي لتقَّيِّيم حالةٌ الخلايا الليمفاوية فّي تعريض الذي يستمى جينيتين. الاختيارات العملية التي تستدعي استخدام خلايا الدم وحيدة النواة السارية في الدورة الدموية سوف تحتاج إلى أحجام أكبر من الدم نظراً لنقص عدد الخلايا الليمغارية السارية في الدورة الدموية.

# فمل والإرضاع

عظُرّ استعمال حبلينيا أثناء الحمل. المرافر المستقبل الذي يتأثر بغينجوليمود (المستقبل سفينجوسين- ا- فوسفاد) بشارك في تكوين الأوعية الدموية أثناء مرحلة تخليق المضغة. لا يُعرف حالياً ما إذا كانت هناك تشرهات قلبية وعائية تحدث في البشر. لا توجد سوى بيانات محدودة جداً عن استعمال فينجوليمود في النساء الحوامل. في التجارب الأماد تعادد عادد المنافقة المستقبل المستقبل المستقبل المستقبل المستقبل المساء الحوامل. كلينيكية، كانت ٢٠ مريضة تتلقى فينجوليمود عندما تم تأكيد الحمل لديهنّ، غير أن البيانات محدودة جداً مًا لا يسمح بالوصول إلى استنتاجات بشأن أمان جيلينيا أثناء الحمل.

المضاض والولادة: لا توجد بيانات متاحة عن تأثير فينجوليمود على المخاض والولادة.

قبل بدء استعمال جيلينيا، يجب تعريف النساء القادرات على الإنجاب بالمخاطر الجسيمة التي يمكن أن حدث للحنين، ويضر وررة استخدام وسبلة فعالة لمنع الحمل أثناء استعمال حبلينيا. حيث أن الأمرّ يستغر ق حوالي شهرين للتخلص من المركب من الجسم بعد وقف الاستعمال (انظر "ا**لتحفيرات والاحتياطات**")، لذلك فإن الخاطرة على الجنين قد تستمر، وبالتالي يجب استعمال وسائل منع الحمل خلال هذه الفترة.

ور فينحوليمود في لين الحيوانات التي تلقت الدواء أثناء الارضاع. يحب على النساء اللاتي يستعملن لَّيْنِياً أَنْ يَمْتَنَّعَنْ عَنْ ٱلْإرضَاعَ نظراً لإمكانية حدوَّث تفاعلاتُ دوانَّيةَ مَنْاوئة خطيرة في الرَّضَع الذين يُحظر استعمال جيلينيا في النساء المرضعات.

# لآثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات بيلينيا له تأثير ضئيل أو منعدم على قدرة المريض على القيادة أو تشغيل الآلات.

٬-ــر ٬ـــو--فئة الأمان في الدراستين من المرحلة ٣ تضمنت في الإحمالي ١٧٠٣ مريضاً لديهم تصلب متعدد مصحو فترات انتكاس وُخدود تم إعطاؤُهم جرعات ٥,٠ أوْ ١٠,٥ مجم جيلينيا (انظر الله المع<mark>لية الإكلينيكية</mark>). نانت الدراسة ١ (FREEDOMS) دراسة إكلينيكية على مدى سنتين، مضبوطة بالعلاج المحوه، تم إجراؤها في ٨ مريضاً لديهم تصلب متعدد تلقوا فينجوليمود (مجموعة العلاج الموه: ٤١٨ مريضاً). في هذه الدراسةً كانت التفاعلات المناوئة الأكثر خطورة في المجموعة التي تلقت العرجية الموضية الموضي بها أي ٥ . . مجم هي العدوى والوذمة البقعية وكذك الإحصار الأنبني البطيني المؤقت وبطء القلب عند بدء العلاج وكانت التفاعلات المناوئة الأكثر حدوثاً (معدل العدوث ٤ . / // من الجرعة ٥ . مجم هي الصداع، الانفلونزا، الإسهال، ألم الظهر، ارتفاع مستويات الإنزيمات الكيدية، السمال. وكان العدث المناوئ الأكثر شيوعاً بمعدل حدوث يزيد ن ١/ مؤدياً إلى وقف العلاج في المرضى الذين تلقوا ٥, . مجم جيلينيا هُو ارتفاع مُستويات ترانساُميّناً:

ى الدراسة ٢ (TRANSFORMS)، وهيي دراسة مضبَّطة على مدى سنة واحدة تم فيها استخدام إنترفيرون تا-١١ كدواء مقارنة في ٨٤٩ مريضا لديهم تصلب متعدد تِم إعطاؤهم فينجوليمود)، كانت التفاعلات المناوئة بصفة عامة محائلة لتلك التي حدثت في الدراسة ١، أخذاً في الاعتبار الفروق في مدة الدراسة. التفاعلوت المناونة مذكورة طبقاً لتصنيف MedDRA الفاص بالأجهزة والاعضاء. وقد ثم تعريف معدلات التكرار كما يلئ: شائح جداً (أكراً/) الشائح (كراً/راً/ إلى حراً//) غير شائع (كراً/راً. إلى أراً/.) داخل كل مجموعة مبنية على معدل التكرار، التفاعلات المناوئة مذكورة بالترتيب التغازلي لفطورتها.

اضطرابات الدم والحياز الليمقاوء

شائع: دوار ، تشوش الحس، صداع نصفي.

*شائع:* أَلم في الَّعين، غشاوة في الإبصار . *غير شائع:* وذمة بقعية \* ‡.

شائع: بطء القلب، إحصار أذيني بطيني.

اضطرابات الحلد والأنسحة تحت الحلدية

وصف تفاعلات دوائية مناوية منتقاة

. *شامع جداً:* ارتفاع مستويات ألانين ترانساميناز (ALT) (١٠٪). ش*ائح:* ارتفاع مستويات جاما جلوتامايل ترانسفيريز (GGT)، ارتفاع مستويات الإنزيمات الكبدية، نقص

. غير واردة في الدراسة ١ بالارتباط بالجرعة ٥,٠ مجم، غير أنه قد حدثت حالات مع هذه الجرعة في دراسة

ني التَّجارِب الإكلينيكية لحالات التصلب المتعدد، كانت المعدلات الإجمالية لحدوث العدوى (٧٢٪) والعدوى

بضى ظهرت لديهم الحاللة في شكل عشاوة في الإبصار أو نقص حدة الإبصار، ولكن بعض الحالات ت غير مصحوبة بأعراض وتم تشخيصها أثناء فحوصات العين الروتينية. بصفة عامة تحسنت

بقعية، أو زالت تلقائيا، عقب وقف استعمال الدواء. لم يتم تقييم مخاطرة الانتكاس عقب استئناف

سدن. رَتْقَم معدل حدوث الوذمة البقعية في مرضى التصلب المتعدد الذين لديهم تاريخ عن التهاب العنبية (حوالي 7.٪ في المرضى الذين لديهم تاريخ عن التهاب العنبية مقابل ٦٠ . ٪ في المرضى الذين ليس لديهم تاريخ عن آداد الذات : ٤

*اضطراب النظم القلبي البطي:* يؤدي بدء استعمال جيلينيا إلى انخفاض مؤقت في سرعة القلب، وقد يكون مرتبطاً أيضاً بحدوث تأخير في التوصيل الأثيني البطيني (أنظر "**الجرعة/ طريقة الاستعمال** ، و "ا**لتحذيرات والاحتياطات**"، و "ال**ديناميكا** \*\*\*\* و " التحديد ا

صوبي . ني التحارب الإكلىنيكية للتصلب المتعدد، تم يلوغ متوسط الانخفاض الأقصى في سرعة القلب خلال ٦

ي استبرات ، في الترقيق من انخفاض في متوسط سرعة القلب بقدار / ضربات في الدقيقة مع ٠. مجم ساعات بعد تؤدي الجرعة الثانية إلى انخفاض آخر طفيف. انخفاض سرعة القلب إلى أقل من ٠٠ ضربة في لدقيقة كان نادراً في المرضى الذين تلقوا ٠.٠ مجم جيلينيا. وقد عادت سرعة القلب إلى خط البداية خلال

السهر الاول من متنول الجزعة المرضة. في التجراب الأكليتية، حدث إحسار أنيني بطيني من الدرجة الأولى (إطالة الفترة PR في رسم القلب الكوري) عقب بدء العلاج في ٧ ٪ من المرضى الذين تلقوا ٥٠. مجم جيلينيا، وفي ٨٠٪ من المرضى الذين تلقوا إنترفيرون بيتا-١١ بالعقن في الفضل، وفي ٥٠٪ من المرضى الذين تلقوا العلاج المعره. حدث إحصار أنيني بطيني من الدرجة الثانية في أقل من ٥٠٪ من المرضى الذين تلقوا ٥٠. مجم جيلينيا، في مرحلة

ربيني بينيني من شروب مصنع في أما من الأراقية على مدى 1 ساعات عقب إعطاء جيلينيا عن حالات منفزلة ما بعد التصويق، ثم الإبلاغ أثناء فترة الراقية على مدى 1 ساعات عقب إعطاء جيلينيا عن حالات منفزلة من الإحصار الأنيني البطيني الكامل المؤقت والذي زال تلقائياً. عيوب التوصيل التي شوهدت سواء في التجارب الإكلينيكية أو في مرحلة ما بعد التسويق كانت عادة مؤقتة، وغير مصحوبة بأعراض، وقد اختِفت

خلال أُكُّ سأعةَ عَقْبَ بدءَ العَّلاجِ. ورغم أنْ معظم المُرضَى لم يحتاجواً إلى تَدخُلُ علاجي، إلا أن مريضاً واحداً في لتجارب الإكلينيكية كان يتلقى جرعة ٥ . . مجم تم علاجه بأيز وبرينالين بسبب تعرَّضه لعدوث إحصار أذيني

انتجارت الإسليمية عن يتفتى جرعة ٢٠٠٠ مجم لم عرجة بدرو ورونتاتين بعرضه تعاوت إحصار اديتي بطيني من الدرجة الثانية من النوع ١ موريتز وغير مصحوب بأعراض. في مرحلة ما بعد التسويق، هدئت أحداث منعزلة أجلة العدوث، تشمل توقف انقباض القلب بصفة مؤقنة، ووفاة غير معروفة السبب، خلال ٢٤ ساعة من الجرعة الأولى. هذه الحالات كانت ملتبسة نظراً لاستعمال أدوية

في التجارب الإكلينيكية للتصلب المتعدد، حدث بالارتباط باستعمال ٥٠٠ مجم جيلينيا ارتفاع طفيف في

الارتفاع استمر طوال مدّة العلاج". وقدّ تم الإبلاغ عن أرتفاع ضغط الدّمُ في ٢٠٪ من الْمُرضَى الذين تلقواً ٥٠. مجم جيلينيا، وفي ٨, ٣٪ من المرضى الذين تلقوا العلاج الموه.

تُّوسط ضغط الدم الشرياني يبلغ في متوسطه ١ مم زئبق، والذي ظهر بعد حوالي شهرين من بدء العلاج. هذاً

متزامنة و/أو وجود مرض مسبق. العلاقة السببية بين هذّه الأحداث وبين جيلينيا لم تكن مؤكدة.

فَّطيرة (٢٪) مع الحرعة ٥٠٠ محم مماثلة لتلك التي حدثت مع العلاج المموه. غير أن عدوي المسألك التنفسية

لوزنّ، ارتفاعٍ مستوّياتِ الجِلسِريدات الشّلاثيّة في الّدّم، كلل في الْختباّرات الوّظيفة الكّبدية.

خرى. فئة معدّل التكرار مبنية على معدل الحدوث مع الجرعة ٥,٥ مجم في الدراسة آ

سائع: إكزيما، سقوط الشعر، حكة.

شائع: اكتئاب.

ضطرابات العبن

ضطرابات وعائبة

سائع: ارتفاع ضغط الدم.

*شائع جدا:* إسهال (۱۲٪).

اضطرابات هيكلية عضلية

شائع جدا: ألم الظهر (۱۲٪).

اضطرابات عامة

اضطرابات الجهاز العصير

شائع: نُقص خلابًا الدم البيضاء، نُقص خلابًا الدم الليمفاوية.

تقارير عن تأخير في التوصيل الأنيني البطّيني مع تقارير منعزلة عن إحصار أنيني بطيني كامل ومؤقّت، وقد زال تلقائياً (انظر "التحذيرات والاحتياطات" و "الأثار الناوئة"). في حالة تجاوز جرعة جيلينيا، من المهم نيضاً لمراقبة من جهة أعراض بطء القلب واضطراب النظم القلبي لتَّطيءَ. إذا حدث تحاور الجرعة في بدانة الغلاج، من المهم مراقبة المربض باحراء رسم قلب كهربي 3 ستيني . أن مدين بدرار ميران على بداية من النيض وضفط الدم كل ساعة طوال الست ساعات الأولى على الأقل. مستمر أفي الوقت الحقيقي) وقياس النيض وضفط الدم كل ساعة طوال الست ساعات الأولى على الأقل. يتم تطبيق نفس الإجراء المتعلقة بدراقية الجرعة الأولى (انظر "الجدول ا: المراقبة عقب الجرعة الأولى من جيلينيا" عت "الجرعة/ طريقة الاستعمال"، و "التحذيرات والاحتياطات"). لا تفيد الديلزة ولا تبديل البلازما في إزالة فينجوليمود من الجسم بشكل ملموس.

# لخواص/ الآثار

كاپنيز إلى المئيض النشط فَينجوليمود فوسفات. يرتبط فينجوليمود فوسفات بتركيزات نانوموليا . مستقبلات سفينجوسين – ۱ – فوسفات (SIP) ۱ و ۳ و ٤ على الخلايا الليمفاوية، وهو يعير يسهولا الحاجز بين الدم والمخ ليرتبط بمستقبلات SSIP ، و ° على الخلايا المصبية في الجهاز المصبي المرك. من خلال عمله كمضاد وظيفي لمستقبلات SSIP على الخلايا الليمفارية ، يؤدي فينجوليمود فوسفات إلى إحم قدرة الخلابا الليمفاوية على الخروج من العقد الليمفاوية، معا يؤدي إلى إعادة توزيع الخلابا الليمفاوية، وليسّ نفادها، هذه الإعادة في التوزيع تقال ارتشاء الخلابا الليمفاوية المريضة في الههاز المصبي المركزي، ميث كانت سنتراك في الجناجاب الأعصاب وتلف النسبج العصبي، نشير الدراسات في العيوانات، والتجارب في زجاجيات المحتبر، إلى أن فينجوليمو قد يزاول أيضاً أثاراً مفيدة في التصلب المتعد من خلال التأثر مع ستقدلات SIP على الخلايا العصيية.

قد يؤدي فينخوليمود إلى بطء القلب وحدوث تأخير في التوصيل الأثيني البطيني. هذا الإنخفاض في سرعة القلب بيدأ علامة خلال ساعة واحدة من الجرعة الأولى، ويصل عادةً إلى أقصاه خلال ١ ساعات. بعد ذلك تعود غالباً سرعة القلب إلى خط البداية خلال شهر واحد من العلاج المزمن (انظر "ا**لتجذيرات والاحتياطات**"). توجد

# الديناميكا الدوائية

مي ... ... الخلايا المناعية في الدم: خلال ٤-٦ ساعات من الجرعة الأولى من فينجوليمود ٥,٠٠ م بنخفض عدد الخلايا الليمفاوية إلى حوالي ٧٥٪ من خط البداية. مع استمرار الإعطاء اليومي للجرعة، يست عُدد الخلابا الليمقاوية في الانتفاقش على مدى أسبومين، ويصل إلى أقصى انتفاض عند حوالي .. • خليع) ميكرولتر، أو حوالي ٢٠٪ من خط البداية. وصل ١٨٪ من المرضى إلى أقصى انتفاض عند ﴿ . . ٢٠ خليجاً ميكرولتر في مناسبة واحدة على الاقل. تستمر أعداد الخلاب الليفارية المنظمة مع الإعطاء اليومي المزت للجرعة، معظم إلخلابا الليمفارية ٦ و ١ عنتقل بصفة منتظمة عبر الاغضاء الليمفاوية، ولذلك فإن هذه الخلايا هي الاكثر تأثراً بفينجوليمونيّ. حوالي ١٥-.٣٪ من الفلايا الليمفاوية T لها نمط ظاهريّ مستجيّب من خلالً الذاكرة، أي أن هذه الفلايا لها أهمية للرصد المناعي المعيطي. حيث أن هذا النوع من الفلايا الليمفاوية لا ينتقل عبر الأعضاء الليمفاوية، فإنه لا يتأثر بفينجوليمود. ترتفع أعداد الخلايا الليمفاوية في الدم المعيطي خلال أبام من وقف استعمال فينحوليمود، ويتم عادةً الوصول إلَّى الأعداد الطبيعية خلال شَهر واحد المَّ هرينّ. يؤنيّ إعطاء الجرعة المزمنة منّ فينّجولَيبود إلى انّخفَاضُ طُفيفَ فيّ عدد الْخَلَايا المتّعادلةُ، إلى حواليّ ٪ من خط البداية. لا يؤثر فينجوليمود على خلايا الوحيدات.

الصطيرة (٢٠) عن الجزعة ٢٠. مهم منط نطنه النبي قديت عد ليوزج المقوى الذين تلقوا جيلينيا. السفلية، والالتهاب القضيمي، والالتهاب الرئوى، كانت أكثر شيوعاً في المرضى الذين تلقوا جيلينيا. حدثت حالتان خطيرتان قاتلتان من عدوى الهربس مع الجرعة ١٠,٢٥ مجم؛ حالة التهاب دماغي ناتج عن الهربس في مريض تأخر لديه البدء في إعطاء اسيكلوفيير لدة أسبوع، وحالة عدوى ابتدائية منتثرة بالفيروس النطاقي الحماقي (فاريسيلا (ويستر) في مريض لم يسبق له التعرّش لفاريسيلا وتلقى بالتزامن مع الدواء جرعة عالية من الستيرويد لعلاج انتكاسة للتصلب المتعدد *سيمة القلب والنظم القلبي* يؤوي فينجوليمود إلى انفلغاض مؤقت في سرعة القلب والتوصيل الأنينى البطيني عند بدء العلاج (انظر **'الأتل النائولة**'). يحدث الانففاض الأقصى في سرعة القلب بعد ٤-٥ ساعات من تناول البرعة، مع تحقيق . ٧/ من التأثير الميقاتي السلبي في اليوم الأول. مع العلاج المزمن، تعود غالباً سرعة القلب إلى قيم خط لبداية خلال شهر واحد."

سريط سبعي في التجارب الإكلينيكية، حدثت الوزمة البقعية في ٤ . . // من المرضى الذين تلقوا الجرعة الموضى بها من جيلينيا أي ٥ . ، مجم، وفي ١ . ١/ من المرضى الذين تلقوا الجرعة الأعلى ١,٢٥ مجم. معظم الحالات في الدراسات الإكلينيكية للتصلب المتعدد حدثت خلال الـ٣-٤ شهور الأولى من العلاج. بعض لا يؤثر استعمال فينجوليمود على الاستجابات المستقلة للقلب، بما في ذلك التفاوتات النهارية في سرعة مع بدء استعمال فينجولاً وفره، تحدث زيادة في الانقباضات الأنينية المبتسرة، غير أنه لا تحدث زيادة في معدل الرجفان الأنيني/ الرفرفة الأنينية، أو أضطرابات النظم البطينية، أو الانتباذ. لا يؤدي استعمال 

بدرات على بدين لتصوره ... يدرات دقيقة للفترة TD مع جرعات ١٠,٢ أو ٢٠,٥ مجم فينجوليمود عند حالة الثبات، عندما كان التأثير يقاتل السليسي لفينجوليمور لا يزال موجودا، أدى استعمال فينجوليمود إلى إطالة PDP، وكان العد الأعلى ١/ ١/ كم ١/ كان الحالة لا تحرير ملاقة عند أقدة منا المراأة التأثير التراث التراث المسابقة على القدة كان ا مللي ثانية. لا توجد علاقة بين جرعة فينجوليمود أو التعرُّضُ له وبين الاستجابة في شكلًا إطالة OTEI ، لا يوجد دلّيل ثابت على زيادة حدّرت النشور في Ord - سواء النشور الطّلق أو في شكلٌ تغيرً عن خط البداية بالارتباط باستعمال فينجوليمود . غير أنه في الدراسة ١٠ حدثت إطالة في OTEF بين ٢٠ و ٦٠ مللي ثانية بعد الجرعة الأولى ٥, ، مجم فينجوليمود في ٦,٦٪ من المرضى (العلاج الموه: : ٢,٣,٩ من المرضى (العلاج الموه: ٧,٦٪) خلال بقية مدة العلاج. الدلالة الإكلينيكية غير معروفة.

تجاه ميثاكولين. المرضى الذين يتلقون فينجوليمود لديهم استجابة طبيعية لمشددات البيتا التى تؤخذ

(\*.,..\>p) (\*.,..\>p)

(\*...1>p) (\*...1>p)

 $\begin{array}{cccc} V, & ( & \circ & \circ & ) & & & & & & \\ V, & & ( & \circ & \circ & ) & & & \\ V, & & & & ( & \circ & ) & \\ & & & & ( & & ) & \\ & & & & ( & \circ & ) & \\ & & & & ( & \circ & ) & \\ & & & & ( & & ) & \\ & & & & ( & \circ & ) & \\ & & & & ( & \circ & ) & \\ & & & & ( & & ) & \\ & & & & ( & \circ & ) & \\ & & & ( & \circ & ) & \\ & & & ( & \circ & ) & \\ & & & ( & \circ & ) & \\ & & & ( & \circ & ) & \\ & & & ( & \circ & ) & \\ & & & ( & \circ & ) & \\ & & ( & \circ & ) & \\ & & ( & \circ & ) & \\ & & ( & \circ & ) & \\ & & ( & \circ & ) & \\ & & ( & \circ & ) & \\ & & ( & \circ & ) & \\ & & ( & \circ & ) & \\ & & ( & \circ & ) & \\ & ( & \circ & )$ 

(\*.,.\Y = p)

### الفاعلية الاكلينيكية

نقاط الانتهاء الإكلينيكية

لخفض النسبي (٪)

خاطرة تدهور العجز

(مؤكدة على مدى ٣ شهور)

(مؤكدة على مدى ٦ شهور)

نة كاملة (نقطة الانتهاء الانتدائدة)

تم إثبات فاعليَّة جيلينياً في دراستين لتقييم إعطاء جرعات مرة واحدة يومياً ٥, . مجم و ١,٢٥ مجم جيلينيا في مرضى التصلب المتعدد المصحوب بفترات انتكاس وخمود. تضمنت كلتا الدراستين مرضى كاتوا قد ضوا علَى الأقل لأنتكاستين إكلينيكيتين خلال السنتين السابقتين للدخول في التوزيع العشواتي أو علم لأقَلِ لانتكاسَة واحدة إكلينيكيّة خلال السّنة السابقة للدخول في التوزيع العشُّواني، وكّان لديهم المقياه كانت الدراسة ١ (FREEDOMS) دراسة من المرحلة ٢، على مدى سنتين، عشوائية التوزيع، مزدوجة السري مضبوطة بالعلاج المعره، في مرضى التصلب المتعدد الصحوب بفترات انتكاس وتضود، الذين لم يتلقوا التنويرون- بينا أو جلائيرامير أسيتات لدة ٢ شهور على الأقل قبل بدء الدراسة، ولم يتلقوا ناتاليزوماب لمدة ٢ أشهر على الأقل قبل بدء الدراسة، ولم يتلقوا ناتاليزوماب لمدة ٢ أشهر على الأقل قبل بدء الدراسة، تم إجراء القحوصات العصبية في زيارة التصفية، وكل ٢ شهور، وعند والاشتباء في حدوث انتكاسة، بالإضافة إلى ذلك، تم إجراء فحوصات MRI في زيارة التصفية وعند

الشهور أو ١٦ و ٢٤. وكانت نقطة الانتياء الابتدائية هي معدل الانتكاس المسوب على مدى سنة كاملة. كان وسيط السن ٢٧ سنة، ووسيط مدة المرض ٢٠٨ سنة، ووسيط درجة EDSS عند خط البداية ٢٠٠٠ تم توزير المرضى بالتوزيع العشوائي لتلقي ٥٠. مجم جيلينيا (عدد = ٢٥٥)، أو ١٠,٥ مجم جيلينيا (عدد = ٢٩٥)، مريت مصر تسميس مسيد. في التجارب الإكلينيكية للتصلب المتعدد، حدث لدى ٥,٨٪ و ٩,١٪ من المرضى الذين تلقوا ٥,٠ مجم جيلينيا، لعلاج المموه (عدد = ١٨٤) لمدة تصل إلى ٢٤ شهراً. وكأن وسيط مدة العلاج ٧١٧ يوماً مع الحرعة ٥٠٠ محم ارتفاع غير مصحوب بأعراض في مستويات آنزيمات الترانسامينان الكبدية في المسل ٢٠ × الحد الأعلى للطبيعي أو ٥ × الحد الأعلى للطبيعي، على الترتيب، وقد حدث ذلك في معظم الحالات خلال ٦-٩ شهور. عادت مستويات ترانساميناز المصل إلى الطبيعي خلال شهرين تقريباً بعد وقف استعمال جيلينيا. في جيلينيا، و ٧٥٧ يوماً مع الجرعة ٢٠,٥ مُجم جيلينيا، و ٧٨٨٠ يوماً مع العلاج الموة. كان معدل الانتكاس الحسوب على مدى سنة كاملة (ARR) أقل بدرجة يُعتد بها في المرضى الذين تلقوا جيلينيا عنه في مجموعة العلاج المور. وكانت نقطة الانتهاء الثانوية الرئيسية هي الزمن المنقضي حتى تُدهررً العجز بشكل مؤكد على مدى ٣ شهور ، والتي يتم قياسها في شكل زيادة بمعدل نقطة واحدة على الأقل عن لمرضى القليلين الذين استمروا على استعمال جيلينيا والذين ارتفعت لديهم مستويات الترانسأمينا بُدى بمقدار ≥ 0 × الحد الأعلى للطبيعي، وهم بالتحديد ١٠ مرضي ممن تلقوا ٢٥,١٥ مجم جيلينيا ومريضان ستأخرا بدرجة يُعتد بها مع استعمال جيلينيا بالمقارنة مع العلاج المموه. وُجدت فروق يُعتد بها بين الجرعتين

### -بهر المستعين شوهد انخفاض مرتبط بالجرعة في قيم FEV<sub>1</sub> وفي قدرة الرئة على نشر أول أكسيد الكربون (DLCO) أثناء ٥, ٠ مجم و ١,٢٥ مجم عند أي نقطة انتهاء. ستعمال جيلينيا (انظر "التحذيرات والأحتياطات" و "الحرائك الدوائية"). نتائج هذه الدراسة مذكورة في الجدول ٢ والشكل ١. لج*دول ٢: النتائج الإكلينيكية ونتائج MRI في الدراسة* ١

في التَّجارُّب الَّإكلينيكية من المرحلة ٢، حدثت حالات نادرة من المرض الانسدادي للشرايين الطرفية في المُرضى الذّين تلقواً جبلينيا بالجرّعات الأعلى (١,٠٥ أو ٥,٠ مجم). ثم الإبلاغ عن حالات تأدرة من متلازيةً الاعتلال الدماغي الخلفي القابل للعكس مع ٥,٠ مجم جبلينيا في التجارب الإكلينيكية وفي فترة ما بعد التسويق إن وجود علاقة سببية مع استعمال جبلينيا هو أحد الاحتمالات الواردة. تم أيضًا الإبلاغ عن حالات نادرة من السكتات الدماغية الإقفارية والنزفية مع ٥٠٠ مجم جيلينيا في التجارب الإكلينيكية وفي فترة ما عد التسويق، غير أنه لم يتم التأكُّد من وجُّود علاقة سببية. ا

· من الدراسة ؟، حدثت ميلانوما خبيثة وسرطان الخلية القاعدية، وقد حدث كل منهما في ٣ مرضى يستخدمون ، مجم فينجوليمود يومياً (مجموعة الإنترفيرون: حالة واحدة سرطان الخلية القاعديَّة، وحالة واحدة سرطان الغلية الحرشفية". في الدراسة ١ مدت لذي أربعة مرضى في كل من مجموعة العلاج المورة ومجموعة جيلينيا (٥. مجم يومياً) أورام جلدية خبيثة. ورغم أنه لم يحدث تراكم واضع للحالات أثناء استعمال جيلينيا، إلا نه بحب أن تُحَرَى للمرضي الذين لديهم قابلية للأورام الطدية الخبيثة فحوصات خلابة منتظمة قبل البدء

وردَّت تَقارير عن حدوث حالات ليمفوما (ليمفوما الخلية T الجلدية، أو ليمفوما الخلية B المنتشرة) في رضى التَصَلَب المتعدد الذين يتلقون جَرعة ≥ ٠,٠ مجم فينجوليمود. نظراً لقلة عدد الحالات وقصر مد لْتُعرُّض، فإن الارتباط مع جيلينيا يظل غير واضح.

ة . راسة : بر عات مفردة تصل إلى ٨٠ ضعف الجرعة الموصى بها (٥, ٠ مجم) في المتطوعين الأصحاء. عند ٤٠. مجم، أبلغ ٥ من بين ٦ أشخاص عن ضيق أو عناء طفيف في التنفس، والذي كان متوافقاً إكلينيكياً مع نقص

العدد = ۲۷۰ العدد = ۲۲۷ العدد = ۲۲۹ عدد أفات T2 الجِديدة أو التي  $(\Upsilon, \circ) \cdot , \cdot \qquad (\Upsilon, \circ) \cdot , \cdot \\ (* \cdot , \cdot \cdot \cdot > p) \qquad (* \cdot , \cdot \cdot \cdot > p)$ سيط (متوسط) العدد على مدى العدد = 77 (الشهر ٢٤) العدد = ٢٤٢ العدد = ٢٣ عدد الأفات التي تعزز Gd الشهر ٢٤) (الشهر ٢٤ عدد الوسيط (المتوسط) عند (1, 7) . , . (., ٣) . , . (٠,٢). (1,1).,. (٠,٢)... (٠,٢). (., ٢) ... ( . . ٢) . . العدد = ١٦٨ العدد = ٢٦٨ العدد = ٢٢٩ -1.7 (F.1) F.A (A.77) العدد = ۲۱۷ سيط (متوسسط) ٪ التغير على مدى (\*, ., 17 = p) $(*, ., !\circ = p)$ 

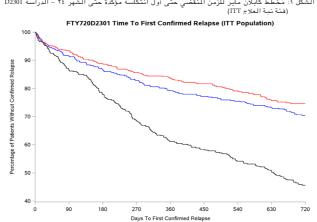
سيط (متوسط) ٪ التغير على مدى -٧. (-٨.) -٧. (-٩.) -١.١ (-٩.) -١.١ (-٩.) -١.١ (-٩.) -١.١ (-٩.) -١.١ (-٩.) -١.١ (-٩.) جميع تحاليل نقاط الإنتهاء الإكلينيكية تم إجراؤها في فئة نية العلاج (ITT). في تحليلات MRI تم استخدام

لنسبة المنوية للتغير في حجم المخ العدد = ٢٥٧ العدد = ٢٣١ العدد = ٢٣٦

تعديد القيم 9: تحليل ARR المجمّعة من خلال الانحدار السلبي ذي العدين مع التعديل بالنسبة للعلاج، والبيانات التجبيعية للبلد، وعدد الانتكاسات في السنتين السابقتين، و EDSS عند خط البداية؛ تحليل النسبة المئرية للمرضى الذين استمروا بلا انتكاس بالانحدار اللوجستي مع التعديل بالنسبة للعلاج، البلد، وعدد الانتكاسات في السنتين السابقتين، و EDSS عند خط البداية، تحليل الزمن المنقضي حتى قدم العجز على مدى ۲ شهور/ ٦ شهور بواسطة نعوذج كوكس للمخاطر النسبية مع التعديل بالنسبة للغلاج، والبيانات التحميعية للبلد، و EDSS عند خط البداية، والسن؛ تجليل عدد أفات T2 العديدة/ التي تضخّمت حديثاً من خلال الأنحدار السلبي في الحدين مع التعديل بالنسبة للعلاج، والبيانات التجميعيةُ للبلد؛ تحليل الأفات التي تعزز Gd من خلال ANCOVA الطبقي مع التعديل بالنسبة للعلاج، والبيانات التجميعية للبلاء، وعدد الأفات التي تعرّز Gd عند خط البداية: تُحليلُ النسبة المثوية للتغير في الافة وفي حجم المخ من خلال ANCOVA الطبقي مع التعديل بالنسبة للعلاج، والبيانات التجميعية للبلاء، والقيمة

الشكل ١: مُخطِّط كابلان ماير للزمن المنقضي حتى أول انتكاسة مؤكدة حتى الشهر ٢٤ - الدراسة D2301

لقابلة عند خط البداية.



Treatment Group — Fingolimod 1.25mg — Fingolimod 0.5mg — Placebo كانت الدراسة D2302 (TRANSFORMS) دراسة من المرحلة ٣، على مدى سنة واحدة، عشوائية التوزيع، مزدوجة السرية، مضبوطة بالعلاج النشط (إنترفيرون بيتاً-أداً ، ٢٠ ميكروجرام بالعقن في العضل، مردّة واحدّة في الأسبوع) في مرضي التصلب المتعدر المصحوب بفترات انتكاس وخمود الذين لم يتلقوا باتاليزوماب لمدة آ شهر قبل بدَّء الدراسة. كان مسموحا بالعلاج المسبق بإنترفيرون- بيتا أو جلاتيرامير أسيتات حتى وقت بيور بي الشوائي. التوزيع الشوائي. تم إجراء الفحوصات العصبية في زيارة التصفية، وكل ٣ شهور، وعند والاشتباء في حدوث انتكاسة. وتم

جراء فحوصات MRI في زيارة التّصفية وعند الشهر ١٢. وكانت نقطة الانتهاء الابتدائيّة هي معدل الانتكاس المرضّى بالتوزيع العشوائي لتلقي ٥، . مجم جيلينيا (عدد = ٤٦١)، أو ٥٢. ١ مجم جيلينيا [عدد = ٢٦٥)، أو ٢٠ ميكروجرام إنترفيرون بيتا-١أ بالحقن في العضل مرة واحدة في الأسبوع (عدد = ٤٢٥) لدة تصل إلى ١٢ شهراً . وكان وسيط مدة العلاج ٢٥٠ يوماً مع ٥، . مجم جيلينيا، و ٢٥٤ يوماً مع ١,٢٥ مجم جيلينيا، و ٢٦١

بالمقارنة مع المرضى الذين تلقوا إنّترفيرون بيتا-١١. ولم يكن هناك فارق يُعتَّد به بين الجرعتين ٥٠٠ مجم و جم من جيلينيا. وكانت نقاط الانتهاء الثانوية الرئيسية هي عدد أفات T2 الجديدة أو التي تضد حديثًا، والزمن المنقضي حتى تدهور العجز بشكل مؤكد على مدى ٢ شهور، والذي يتم قياسه في شكل زيادة بمعدل نقطة واحدة على الأقل عن درجة EDSS عند خط البداية (زيادة بمعدل ٥٠٠ نقطة على الأقل في لرضى الذين لديهم EDSSٍ عند خط البداية ٥,٥)، بصفة مستمرة للدة "٢ شهور. كان عدد أفات T2 الجديدة أو تي تضخمت حديثًا أقل بدرجة تُعتد بها في المرضى الذين تلقوا حبلينيا بالقارنة مع المرضى الذين تلقوا إنترفيرون بينا-داً. لم يوجد فارق يُعتد به في الزمن المنقضي حتى تدهور العجز بشكل مؤكد على مدى ٣ شهور بين المرضى الذين تلقوا جبلينيا والمرضى الذين تلقوا إنترفيرون بينا-١١ عند سنة واحدة. ولم توجد فروق نُعتد بها بين الحرعتين ٥٠٠ محم و ١٠٢٥ محم عند أي نُقطة انتهاء. نتائج هذه الدراسة مذكورة في الجدول ٣ والشكل ٢.١

		M فني الدراسة ٢	، ٣: النتائج الإكلينيكية ونتائج RI
إنترفيرور بيتا- اأ، · ميكروجر	جیلینیا ۱٫۲۵ مجم	جيلينيا ٥,٠ مجم	
العدد = ١	العدد = ٢٠٤	العدد = ٢٩٩	الانتهاء الإكلينيكية
.,۳۳	(*.,\>p)	$(q<\ell\ldots,*)$	، الانتكاس المحسوب على سنة كاملة (نقطة الانتهاء دائية)
	7.7	٥٢	ض النسبي (٪)
٧.,١	^.,° (*·,\>p)	^^, ° (*.,\>p)	بة المئوية للمرضى الذين مروا بلا انتكاس لمدة ١٢ شهراً <b>لمرة تدهور العجز</b>

جازفة (ه/ / 12) (ه / / 13	1			
T7 البديدة أو التي العدد = .77 العدد = .77 العدد = .77 العدد = .77 البديدة أو التي (٢٠٠) (١٠٠) (١٠٠) (١٠٠) (٢٠٠)		٢٨,٠)		
ب حديثاً		- /		تهاء MRI
رى ١٦ شهراً (و = ٤٠٠٠.٠٠) (q < ١٠٠٠.٠٠)  ت التي تعزز Gd العدد = ٤٧٥ العدد = ٤٧٥ العدد = ٤٥٠ العدد = ٤٥٠ العدد = ٤٥٠ (٥٠٠)  ي مدى ١٢ شهرا (q < ١٠٠٠.٠٠) (q < ١٠٠٠.٠٠)  للنوية للتغير في العدد = ٢٦٨ العدد = ٢٤٥ العدد = ٢٥٩ العدد = ٢٥٩ العدد = ٢٠٥ (-٢٠٠)  ي مدى ١٤ شهرا (متوسط) // التغير -٢٠٠ (-٢٠٠) -٤٠٠ (-٥٠٠)	العدد = 770	العدد = ٢٥٦	العدد = ٣٨٠	د T2 البجديدة أو التي ، حديثاً
ييط (متوسط) // التغير (٢٠.١) (١٠.١) (٥.٠) (٥.٠) (٥.٠) (٥.٠) (٥.٠) (٥.٠) (٥.٠) (٥.٠) (٥.٠) (٥.٠) العدد = ١٩٥٠ العدد = ١٩٥٠ العدد = ١٩٥٠ العدد = ١٩٥٠ العدد = ١٩٥٠٢٠. (-٢٠.) -٤.٠ (-٥.٠)	., / (٢, ٢)			
ي مدى ١٢ شهراً (p < ١٠.٠.٠) (q < ١٠.٠.٠) المدد = ٢٥٠ العدد = ٢٠٠   -٢٠٠   -٢٠٠   -٢٠٠   -٢٠٠   -٢٠٠	العدد = ٢٥٤	العدد = ٢٥٢	العدد = ٤٧٣	ت التي تعزز Gd
- بيط (متوسط) ٪ التغير -۲.٠ (-۲.٠) -۶.٠ (-۲.٠)	(.,0).,.			
	العدد = ٢٥٩	العدد = ٥٤٣	العدد = ۱۲۸	لمئوية للتغير في أ
	(.,0-)., ٤-			

(مؤكَّدة علَّى مدى ٦ شهور)

(\,\,\), \,\) (\,\,\) (\,\,\) (\,\,\)

. ل على وجوّد دلالة إحصائية بالمقابلة مع إنترفيرون بيتا-١١ (بالحقن في العضل) على المستوى ٥. ذي الجائبين. ARR المجمّعة من خلال الانحدار السلبي ذي الحدين مع التعديل بالنسبة للعلاج، والبلد، تعديد القيم 9: تعليل ARR المجمّعة من خلال الانحدار السلبي ذي الحديث مع التعديل بالنسبة المتوية للمرضى الذين وعدد الانتكاسات في السنتين السابقتين، و EDSS عند خط البداية؛ تعليل النسبة للعلاج، والبلد، وعدد الانتكاسات في السنتين السابقتين، و SEDS عند خط الديائة، تعليل مخاطرة تقدم العجرية بواسطة نعزتع كركس للمخاطر النسبية المعالية، والبلد، و EDSS عند خط البداية، والسن: تعليل عدد أفات T2 الجديدة/ التي مع التعديل بالنسبة للعلاج، والبلد، و EDSS عند خط البداية، والسن: تعليل عدد أفات T2 الجديدة/ التي في السبتين السبيقين، و 1000ع عند حقة البورات، تحتين 1007. مع التعديل بالنسبة للعلاج، والبلد، وعدد الأقدات التي تعزز 60 عند خط البداية: تحليل النسبة المثوية للتغير في حجم المخ بواسطة اختبار ويلكوكسون الطبقي الجمعي.

FTY720D2302 Time To First Confirmed Relapse (ITT Population)

Days To First Confirmed Relanse

Treatment Group — Fingolimod 1.25mg — Fingolimod 0.5mg — Interferon

في الإجمالي أظهرت نتائج الدراستين DYT.۱ و DYT.۲ انخفاضاً متيناً في معدل الإنتكاس المحسو

لحائك الدوائية

العلاقة الخطّية

برضي الضعف الكبدي

مدّى سنة كاملة، بالقارنة مع دواء المقارنة، في المجموعات الفرعية التي تم تعرّيفها طبقاً للنوع (ذكر أو أنشى)، السن، العلاج المسبق للتصلب المتعدد، نشاط المرض، أو مستويات العجز عند خط البداية.

منطقة المنطقة المنطقة

ينُّدي تناه إلى الطُّعام إلى تغيب التركيد الأقصر ...... أن التُعرُّضُ (AUC) لفينحوليمود لذلك يمكن تناه ال

. ويوني حدون مصفور إلى طلطمام (انظر الجريمة مسيقي المساورة العطرمان) المبتونيسون المتفي يسل سورة جيلينيا الإستقلال على تتاول الطمام (انظر الجريمة الجريمة المتعملات). يتم بلوغ تركيزات حالة الشبات في الإم خلال شهر واحد إلى شهرين من الإعطاء مرة واحدة يومياً، وهي

سرريي يتم توزيع فينجوليمود بشكل مكثف في خلايا الدم العمراء، حيث تكون النسبة في خلايا الدم ٨٦٪. يبلغ التقاط فينجوليمود فوسفات في خلايا الدم فقط < ١٧٪. يرتبط فينجوليمود وفينجوليمود فوسفات بشكل مكثف بالبروتين (> ٧,٩٩٪). لا يتغير ارتباط فينجوليمود وفينجوليمود فوسفات بالبروتين في حالة

تم توزيع فينجوليمود على نطاق واسع في أنسجة الجسم، حيث يكون حجم التوزيع حوالي ١٢٠٠ ± ٢٦٠

يحدث التحول العدوي لفينجوليمود في البشر من خلال ثلاث مسارات رئيسية: الفسفوة الانتقائية الفراغية القابلة للعكس إلى المنيض النشط دوائيا (6) اينائيتيميم فينجوليمود فوسفات: والتحول العدوي التأكسدي أسلسا عن طريق أبزوائزيم سيتوكروم P45042 وربعا غيره من أيزوائزيمات 147046 والتكسير اللاحق الشبيه بالعمض إلاهني إلى منيضات غير نشطة: وتكوين محاكيات سيراميد فينجوليمود غير

... و ي... يقي أعطاء حرعة مفردة عن طريق الفم من فينحوليمود الموسوم بالكريون المشع [14℃]، كانت المكونات

الرئيسية في الدم التطقة بغينجوليمود - والتي يتم قياسها أما من خلال مساهمتها في AUC بالنسب لإجمالي مساهمة جميع المكونات الموسومة بالإشعاع حتى ٨٦٦ ساعة بعد إعطاء الجرعة - هي فينجوليمو إنّات (٣٠,٣)، وفينجوليمود فوسفات (٣٠,٠)، والمنيضات غير النشطة (المنيض ٣٣ حمض كربوكسيليك

نزيد مستويات فينجوليمود وفينجوليمود فوسفات بطريقة تبدو متناسبة مع الجرعة عقب جرعات متعددة

ركيزات أعلى بمعدل ١٠ أضعاف تقريبا عما يتم الوصول إليه بعد الجرعة الأولى.

٨,٣/]، والمنيض M29 سيراميد [٩,٨/]، والمنيض M30 سيراميد [٣,٧/]).

· مجم أو ٢, ٢٥ مجم من فينجوليمود، مرة واحدة يوميا.

الحرائك الدوائية في فئات خاصة من المرضى

جميع تحاليل نقاط الانتهاء الإكلينيكية تم إجراؤها في فئة نية العلاج (ITT). في تحليلات MRI تم استخدام

الشكل ٢: مُنطَّط كابلان ماير للزمن المنقضي حتى أول انتكاسة مؤكدة حتى الشهر ١٢ – الدراسة D2302 (فئة نبة العلاج TIT) تم قياس نمط الأمان قبل الإكلينيكي لفينجوليمود في الفئران، والجرذان، والكلاب، والقرود. وكانت الأعضا المستهدة الرئيسية هي الجهاز الليمقاري (نقص غلابا الدم الليمقاوية والضمور الليمقاري)، والرئتين (زيادة وزنهما، وتضخم العضل الأملس عند نقطة اتصال الشعب بالحويصلات الهوائية)، والقلب (تاثير ميقاتي سلبي، ارتفاع ضغط الدم، تغيرات حول الأوعية الدموية، وضمور في عضلة القلب) في العديد من

لم يكن فينجليمور مطفراً في اختبار إيمس وفي اختبار خط خلايا الليمفوما 15178 في الفشران في زجاجيات المختبر. لم تشافد أي أثار مُكسَّرة للصبغيات في زجاجيات المختبر في خلايا رئة الهامستر زجاجيات المختبر. لم تشافد أي اثار مُكسَّرة للصبغيات في زجاجيات المختبر في خلايا رئة الهامستر الصيني 779. أدى فينجوليمود إلى تحريض الانحرافات الكروموسومية العديدة (تعدد الصبغيات في في الخلايا 779 عند التركيزات 7.7 ميكروجرام/ ملليلتر فاكثر. لم يكن فينجوليمود مُكسَّراً للصبغيات في من فينجوليمود حتى الجرعة القصوي التي يّمكن تحمُّلها ٢,٥ مجمِّ/ كجم، وهذا يّمثل حوالي ٥٠ ضعف الحد

مثل حوالي ٦ أضعاف الحد الهامشي بناء على التعرُّض الجهازي في الإنسان (AUC) عند الجرعة اليومية

الهامشي بناء على التعرُّضُ الجهازي في الإنسان (AUC) عند الجرعة 6 . مجم. في دراسة في الفئران على مدى سنتين، شوهدت زيادة في معدل حدوث الليمفوما الخبيثة عند الجرعات ٢٥. ، مجم/ كجم فاكثر، وهذا

سيريت . سبح مسيري تسبح مسيري الله الجيل F1 على قيد الحياة في الفترة المبكرة بعد الولادة مع الجرعات التي لم في الجرذان، حدث نقص على عنه المتعمال فينجوليمود لم يؤثر على وزن الجسم، أو النمو، أو السلوك، أو القصوية، تسبب شعبة للأم غير أن استعمال فينجوليمود لم يؤثر على وزن الجسم، أو النمو، أو السلوك، أو القصوية، للجيلة، التنبيهات المتكررة بإستخدام هيموسياتين اللاين (KLH) أنت إلى انخطاض متوسط في الإستجابة أثناء الفترة العلاجِية، غيّر أن التفاعلات المناعية الوظيفية قد عادت بالكامل إلى الطبيعي بنهاية فترة

عُند العِرْعَات ؟ مجم / كَجِم. لم يكن فينجرليمود مسبباً للمسخ في الأرانب، ولكن شوهدت ريادة في نفوق الجنين والمضغة مع العرعات ١٠٥ مجم كجم فأكثر، وكذلك تأخر في نمو الجنين ونقص في عدد الأجنة العية

لا ينبغي استعماله بعد تاريخ انتهاء الصلاحية (= EXP) المطبوع على العبوة.

أحجام العبوات أحجام العبوات مُختصة بالبلد.

## نوفارتس فارماً سويسرا إنكوربوريتد، بيرن، سويسرا أخر مراجعة للمعلومات

نوفارتس فارمًا، ۖ شُركة مساهمة، بازل، سويسرا

طبيب والصيدلي هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.

الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يُعرّضك للخطء.

لا تقطع من تلقاء نفسك مدة العلاج المحددة لك. لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

مرصى الصعف اسيدي المسلم الدوائية الجرء مفردة (1 أو 0 مجم) من فينجوليمود في مرضى الضعف الكبدي الطفيف، والمترسط، العرائية الجرء مفردة (1 أو 0 مجم) من فينجوليمود في مرضى الضعف الكبدي الطفيف، والمترسط، والشديد، لم تُبد أي تغيير في العمر النصفي الظاهري للإطراح في حالة الضعف الكبدي الطفيف، ولكته الترتيب. لم يحدث تغيير في العمر النصفي الظاهري للإطراح في حالة الضعف الكبدي الطفيف، ولكته الترتيب. لم يحدث تغيير في العمر النصفي الظاهري للإطراح في حالة الضعف الكبدي الطفيف، ولكته الترتيب. لم يحدث تغيير في العمر النصفي الظاهري للإطراح في حالة الشعف الكبدي الطفيف، ولكته الترتيب. لم يحدث تغيير في العمر النصفي الكبدي الطفيف، ولكنه الترتيب. لم يحدث تغيير في العمر النصفية الكبدي الطفيف، والكنه الترتيب المرتيب المتحدد الترتيب المتحدد التحدد التح طول بنسبة ٤٩-٥٠٪ في حالَّة الضعف الكبدِّي المتوسط والشديد. تُم قياس فينجوليمود فُوسفات في حالة لضعف الكبدي الشديد فَّقط، وكانت هناك زيادَّة في C<sub>max</sub> و AUC بنسبة XY٪ و YY٪، على الترتيد

توحّي أُلّية الإطّراح، ونتائج دراسات الحرائك الدوائية الفئوية، بأنه لا يلزم تعديل الجرعة في المرضى المسنين، غير أن الخبرة الإكلينيكية محدودة في المرضى فوق ٥٥ سنة من العمر. "الصس العربي تأثير الأصل العرقي على الحرائك الدوائية لفينجوليمود وفينجوليمود فوسفات ليس له دلالة إكلينيكية. لا يؤثر نوع المريض (ذكر أو أنشى) على الحرائك الدوائية لفينجوليمود وفينجوليمود فوسفات.

لم تُجرَ أَبْحاتُ على أمان وفاعلية جيلينيا في الأطفال والمراهقين تحت ١٨ سنة من العمر. لا يُنصَح باستعمال

الأنواع العيوانية؛ والأوعية الدموية (اعتلال وعاني) في العردان فقط؛ والغدة النّخامية، والمعذة الآولي، والكبد، " والغدة الكظرية، والقناة الهضمية، والجهازي العصبي مع الجرعات العالية فقط (مصحوبا عادة بعلامات

لم يكن لفينجوليمود أي تأثير على عدد الحيوانات المنوية/ حركتها، ولا على الخصوبة في ذكور وإناث الجرذان مع جرعات تصل إلى أعلى جرعة مُختبَرة (١٠ مجم/ كجم)، وهذا يمثل حوالي ١٥٠ ضعفَ الحد الهامشي بناء التعرُّض الجهاري في آلإنسان (AUC) عند الجرعة ٥. ، مجم. على التكويل مهديري في الإملان المسخ في الجزان عند إعلامه الما بحياء . . ، مجم/ كجم أو أكثر. وكانت التشوهات كان فيدوليمود مسبياً للمسخ في الجزان عند إعلامات بجرعات ( . ، مجم/ كجم أو أكثر. وكانت التشوهات الحشوية الأكثر شبوعاً التي حدثت للجنين هي استمرار الجذع الشرياني، وعيب الحاجز البطيني. حدثت زيادة في معدل النفوق عقب الغرس مع الجرعات ١ مجم/ كجم فأكثر. وشوهد انخفاض في عدد الأجنة الحية

يُفرَز فَيْنَجوليْمود فِي لَبْن الحيوانات التي تلقت العلاج أثناء الإرضاع. ينفذ فينجوليمود ومنيضاته عبر حاجز المشيمة في الأرّانب الحامل.

غىر منطىقة

تُحفِّظ بعبدا عن متناول أبدى الأطفال

صاحب حق التسويق

اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك

مرفعي المطبق المطبق المطبق من المطبق AUC وإلى المستقدم المستقد المستقد 71% و 75%، على الترتيب، و Cmm و AUC لفينجوليمود فوسفات بنسبة 70% و 15%، على الترتيب لا يوجد تغيير في العمر النصفي الظاهري لإطراح كلتا المادتين. لا يلزم تعديل جرعة جيلينيا في مرضى الضعف الكلوي.