

▼ Fingolimod Reçete Eden Hekimler için Kontrol Listesi: Önerilerin Özeti

*▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0312 218 30 00, 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir.

▼ Fingolimod Hasta Seçimine İlişkin Hususlar

Tedaviye başlamaya ilişkin hususlar

Fingolimod tedavisine başlanması, kalp atım hızında geçici bir düşüş ile sonuçlanır ve ayrıca atrioventriküler (AV) iletim gecikmeleri ile de ilişkili olabilir. Hastalar, ilk dozdan sonra en az 6 saat izlenmelidir. Aşağıda izlem gerekliliklerinin kısa bir genel özeti verilmiştir. Ayrıntılı bilgi için 6. sayfaya bakınız.

Uygun olan hastalar

Fingolimod, yüksek oranda aktif RRMS'li ve en az bir tam ve yeterli hastalık modifiye edici tedavi kürüne yanıt vermemiş veya şiddetli RRMS'nin hızlı ilerlediği uygun erişkin hastaların tedavisi için uygundur (endikasyon için lütfen Kısa Ürün Bilgisine bakınız).

Kontrendikasyonlar

- Bilinen immün yetmezlik sendromu
- Immün 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 karaciger 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

- Mobitz Tip II ikinci derece veya üçüncü derece atrioventriküler (AV) blok veya hasta sinüs sendromu (hastada pacemaker yoksa) öyküsü ya da varlığı
- Başlangıçtaki QTc aralığının 500 milisaniye olması
- Sınıf Ia veya III anti-aritmik ilaçlarla tedavi gerektiren şiddetli kardiyak aritmisi olan hastalar.

Aşağıdaki hastalar fingolimod ile tedavi edilmemelidir:

- Gebe kadınlar
- Emziren kadınlar

Önerilmez	
Ancak risk-yarar analizi yaptıktan ve bir kardiyoloğa danışıldıktan sonra düşünülmelidir.	
Aşağıdaki özelliklere sahip hastalarda uygun ilk doz izlemi ile ilgili olarak kardiyoloğa danışın.	
Sino-atriyal kalp bloku; semptomatik bradikardi veya rekürren senkop; anlamlı QT aralığı uzaması;† kardiyak arest öyküsü, kontrol edilemeyen hipertansiyon veya şiddetli uyku apnesi	En az gece boyunca, uzatılmış izlem önerilir.
Aşağıdaki özelliklere sahip hastalarda kalp hızını düşürmeyen ilaçlara geçiş olasılığı ya da uygun ilk doz izlemi ile ilgili olarak kardiyoloğa danışın	
Beta blokerler, kalp hızı düşürücü kalsiyum kanal blokerleri‡ veya kalp hızını düşürdüğü bilinen diğer ilaçların kullanılması§	İlacın değiştirilmesi mümkün değilse en az gece boyunca uzatılmış izlem önerilir.

*RRMS = relapslar ve remisyonlarla seyreden multipl skleroz

†QTc >470 msn (kadınlar) veya >450 msn (erkekler)

‡Verapamil veya diltiazemi içerir

§Sınıf Ia ve Sınıf III antiaritmikler, ivabradin, digoksin, anti kolinesteratik ajanlar veya polikarpini kapsar

Hekim Kontrol Listesi - Fingolimod Alan Hastaların Tedavisinde Önerilen Adımlar

Aşağıdaki kontrol listeleri ve şemaların amacı, fingolimod alan hastaların tedavisine yardımcı olmaktır. Tedaviye başlarken, devam ederken veya tedaviyi keserken izlenecek adımlar ve temel hususlar verilmiştir.

Tedaviye başlamadan önce

- Hastaların eşzamanlı olarak Sınıf Ia veya Sınıf III antiaritmik ilaçlar kullanmadıklarından emin olunmalıdır.
- Başlangıçta elektrokardiyogram (EKG) çekilmeli ve kan basıncı ölçümü yapılmalıdır.
- Beklenen yararları, potansiyel risklerden daha fazla değilse, aşağıdaki hastalarda fingolimod tedavisi önerilmez:
 - Sino-atriyal kalp bloğu; semptomatik bradikardi veya rekürren senkop; anlamlı QT aralığı uzaması;* kardiyak arest öyküsü, kontrol edilemeyen hipertansiyonu veya şiddetli uyku apnesi olan hastalar
 - Tedaviye başlandığında en uygun izleme ilgili olarak kardiyolog hekime danışın, en az gece boyunca olmak üzere, uzatılmış izlem yapılması önerilir.
 - Beta blokerler, kalp hızını düşüren kalsiyum kanal blokerleri (örn. verapamil veya diltiazem) veya kalp hızını düşürecek diğer ilaçlarla (örn. ivabradin, digoksin, antikolinesteratik ajanlar veya pilokarpin) eşzamanlı tedavi uygulanan hastalar.
 - Tedaviye başlamadan önce kalp hızını düşürmeyen ilaçlara geçiş konusunda bir kardiyologdan öneri alın
 - Kalp hızını düşürücü ilaç bırakılmıyorsa, tedaviye başlandığında en uygun izleme ilgili olarak kardiyolog hekime danışın, en az gece boyunca olmak üzere, uzatılmış izlem yapılması önerilir.

- Aditif immün sistem etkileri nedeniyle, anti neoplastik, immünomodölatör veya immünosüpresan tedavilerin eşzamanlı olarak uygulanmasından kaçınılmalıdır. Aynı sebepten; kortikosteroidlerle uzun süreli eşzamanlı tedavi uygulanmasına yönelik karar da çok dikkatli verilmelidir.
- Güncel (son 6 ay içinde yapılmış) transaminaz ve bilirubin düzeyleri mevcut olmalıdır.
- Güncel (önceki tedavi bırakıldıktan sonraki 6 ay içinde) tam kan sayımı değerleri mevcut olmalıdır.
- Negatif gebelik testi sonucu doğrulanmalıdır.
- Fetüs için teratojenik risk söz konusu olduğundan, çocuk doğurma yaşındaki kadınlara etkin doğum kontrol yöntemi kullanma gerekliliği anlatılmalıdır.
- Şiddetli enfeksiyon olan hastalarda, tedaviye başlamak için enfeksiyon geçene kadar beklenmelidir.
- Sağlık çalışanı tarafından doğrulanmış su çiçeği öyküsü veya tam kür varicella aşısı belgesi olmayan hastalarda varicella zoster virüsü (VZV) antikor durumu kontrol edilmelidir. Antikor durumu negatifse, tam kür varicella aşısı yapılması önerilir ve aşının etkisini göstermesi için tedaviye başlamadan önce 1 ay beklenmelidir.

- Üveit veya diyabet öyküsü olan hastalarda oftalmolojik muayene yapılmalıdır.
- Dermatolojik muayene yapılmalıdır. Hastalar, potansiyel olarak bazal hücreli karsinom veya diğer kütanöz neoplazmaları (malignant melanom, skuamöz hücreli karsinom, Kaposi sarkoma ve Merkel hücreli karsinom dahil) işaret eden şüpheli lezyonların saptanması durumunda dermatolog hekime sevk edilmelidir.
- Hastalara bir Hasta Hatırlatma Kartı verilir.

■QTC >470 msn (kadınlar) ya da >450 msn (erkekler)

Tedaviye başlama algoritması

Bütün hastalar aşağıdaki algorithmada tarif edildiği gibi, tedavinin başlatılması sırasında en az 6 saat boyunca gözlenmelidir.

Buna ek olarak, fingolimodun önerilmediği hastalarda (bkz. Sayfa 2) uygun izleme ilgili olarak kardiyolog hekime danışılmalıdır, en az gece boyunca olmak üzere, uzatılmış izlem yapılması önerilir.

En az 6 saat süreyle izlem yapılmalıdır

- Başlangıçta EKG ve kan basıncı ölçümleri yapılır
Hastalar, bradikardi bulguları ve semptomları için gözlenmelidir ve saat başı kalp atım hızı ve kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Eğer hastada bradikardiyle ilgili semptomlar varsa uygun tedavi başlatılmalı ve semptomlar ortadan kalkıncaya kadar gözleme devam edilmelidir.
 - 6 saatlik periyotta sürekli (gerçek zamanlı) EKG izlemi önerilir.
- 6. saatte EKG çekilir.

- **İzlem periyodu sırasında hastanın herhangi bir farmakolojik girişime ihtiyacı oldu mu?**

EVET

Hasta bir tıp merkezinde gece boyunca gözlenmeli ve ilk doz gözlemi ikinci fingolimod dozunu aldıktan sonra da tekrar edilmelidir.

HAYIR

- İzlem periyodu sırasında herhangi bir zamanda AV blok meydana geldi mi?

EVET

İzlem en az gece boyunca uzatılmalı ve bulgular ortadan kaybolana kadar devam ettirilmelidir.

HAYIR

İzlem periyodunun sonunda, aşağıdaki kriterlerden herhangi birisi ile karşılaşıldı mı?

- Kalp atım hızı <45 bpm
- EKG'de yeni başlangıçlı ikinci derece veya daha yüksek AV bloğu ya da QTc aralığı ≥ 500 ms

EVET

HAYIR

İlk doz gözlemi sonunda kalp atım hızı, ilk dozdan sonraki en düşük değerinde mi?

EVET

Kalp atım hızı yükselinceye kadar en az 2 saat boyunca gözlem süresi uzatılmalıdır.

HAYIR

• İlk doz izlemi tamamlanır.

Fingolimod tedavisine aşağıda belirtilen süreler boyunca ara verilirse, tedavi yeniden başlanırken de yukarıdaki ilk doz izlem prosedürü takip edilmelidir:

- 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

EKG= elektrokardiyogram;
QTc= nabza göre-düzeltilmiş QT aralığı

Tedavi Sırasında

- Tedavi başladıktan sonraki 3-4. ayda oftalmolojik bir değerlendirme önerilmektedir.
 - Üveit veya diyabet öyküsü olan hastalarda oftalmolojik muayene yapılmalıdır.
 - Hastalar herhangi bir zamanda görme bozuklukları bildirirse, makula dahil olmak üzere fundus değerlendirmesi yapılmalıdır.
 - Eğer hastada maküler ödem gelişirse fingolimod tedavisine devam edilmemesi önerilir. Fingolimod tedavisinin bırakılıp bırakılmamasına ilişkin bir karar, bireysel olarak hastaya potansiyel faydaları ve riskleri dikkate alınarak verilmelidir.
- Hastalara enfeksiyon belirti veya semptomu yaşamaları halinde bunu derhal hekimlerine bildirmeleri gerektiği söylenmelidir
 - Gerekirse derhal antimikrobiyal tedaviye başlanmalıdır.
 - Kriptokokkal menenjitte uyumlu belirti ve semptomları olan hastalarda derhal tanısal değerlendirme yapılmalı ve tanı konursa gereken tedavi uygulanmalıdır.
 - Kriptokokkal menenjitte uyumlu belirti ve semptomları olan hastalarda derhal tanısal değerlendirme yapılmalı ve tanı konursa gereken tedavi uygulanmalıdır.
 - MR görüntüleme PML'i düşündürebilecek klinik semptomlar açısından dikkatli olunmalıdır. PML'den şüphe ediliyorsa, PML olasılığı dışlanana kadar fingolimod tedavisine ara verilmelidir.
 - Ciddi enfeksiyonlarda tedaviye ara verilmelidir.
- Tedavi sırasında periyodik olarak ve enfeksiyon belirtilerinin görülmesi durumunda da tam kan sayımı değerlendirmelerinin yapılması önerilmektedir. Mutlak lenfosit sayımı $<0.2 \times 10^9/L^*$ değerinde doğrulanırsa, iyileşme görülene kadar tedavi kesilmelidir.
- Karaciğer transaminaz düzeyleri 1, 3, 6, 9 ve 12. aylarda ve sonrasında da periyodik olarak veya herhangi bir karaciğer işlev bozukluğu belirtisi ya da semptomu görüldüğünde kontrol edilmelidir.

- Transaminazların normal üst sınırın 5 katından daha yüksek düzeylere erişmesi halinde daha sık izlem yapılmalı ve değerlerin bu düzeyin üzerinde kalması halinde değerler normale dönene kadar tedaviye ara verilmelidir.
- Tedavi sırasında ve tedavi kesildikten 2 ay sonrasına kadar
 - Aşıların etkisi daha az olabilir
 - Canlı atenüe aşılar enfeksiyon riskini beraberinde getirebilir ve bunların uygulanmasından kaçınılmalıdır
- Uygun aralıklarla gebelik testleri yapılmalıdır. Hastanın gebe kalması halinde tedavi kesilmelidir.
- 6 ila 12 ayda bir yapılan deri muayenelerinde bazal hücreli karsinom ve diğer kütanöz neoplazmalarla ilgili dikkatli olunması ve şüpheli lezyon tespit edilmesi halinde hastanın dermatolog hekime sevk edilmesi önerilir.
 - Hastalar korunmasız olarak güneş ışınlarına maruz kalmamaları yönünde uyarılmalıdır.
 - Hastaların eşzamanlı olarak UV-B radyasyon ile fototerapi veya PUVA fotokemoterapi almadıklarından emin olunmalıdır.
- Fingolimodun immünosüpresan etkisi vardır ve lenfomalar ve özellikle deride diğer maligniteler ve ciddi fırsatçı enfeksiyonların gelişmesine yönelik riski artırabilir. Başta eşzamanlı hastalıkları veya önceden immünosüpresan tedavi görmüş olma gibi bilinen faktörleri olan hastalar olmak üzere, tedavi sırasında hastalar yakından takip edilmeli ve risk olduğundan şüphe ediliyorsa tedavi kesilmelidir.

*Diğer dozaj rejimleri onaylanmadığından, tedaviye tekrar başlanırken günde bir kez 0.5 mg'lik onaylanmış doz kullanılmalıdır.

Tedavinin Kesilmesinden Sonra

- Tedavinin aşağıda belirtilen süreler boyunca kesilmesi durumunda, ilk doz izlemi tekrar edilir
 - Tedavinin ilk 2 haftasında içinde bir gün veya daha uzun süreyle
 - 3 ve 4. haftalarda 7 günden uzun süreyle
 - Tedavinin ilk ayının ardından 2 haftadan uzun süreyle
- Hastalara, tedavinin kesilmesinden sonra 2 aya kadar meydana gelen enfeksiyon belirti ve semptomlarını derhal doktorlarına bildirmeleri söylenmelidir.
- Hastalara tedavi kesildikten 2 ay sonrasına kadar etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamaları gerektiği söylenmelidir. Tedavinin kesilmesinin ardından, şiddetli hastalık alevlenmesi olasılığına karşı dikkatli olunması önerilir.