

▼Fingolimod Reçete Yazan 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 (TUFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir.

Fingolimod hasta seçiminde dikkat edilmesi gerekenler

Fingolimod, erişkin hastalarda ve 10 yaş ve üzerindeki pediatrik hastalarda görülen çok aktif durumlarda tekrarlayıcı formdaki multiple sklerozun (MS) (RRMS)*tedavisi için uygundur. Pek çok hasta tedaviye uygun olmakla birlikte, aşağıdaki bölümde fingolimodun kontrendike olduğu veya önerilmediği hastalar belirtilmiştir.

Tedaviye başlamaya ilişkin hususlar

Fingolimod kalp hızında geçici yavaşlamaya neden olur ve tedaviye başladıktan sonra atriyoventriküler (AV) iletim gecikmelerine neden olabilir. Hastalar tedaviye başlamadan önce en az 6 saat izlenmelidir. Aşağıda izleme gereksinimlerine kısa bir genel bakış yer almaktadır. Daha fazla bilgi için 4. sayfaya bakınız.

Uygun olan hastalar

Erişkin ve 10 yaş ve üzerindeki pediatrik hastalarda görülen çok aktif durumlarda tekrarlayıcı formdaki multiple sklerozlu hastalar. (endikasyon için kısa ürün bilgisine bakınız)*

Kontrendikasyonlar

İmmün yetmezlik sendromu, fırsatçı enfeksiyonlar açısından artmış risk taşıyan hastalar hastalar (immün sistemi baskılanmış hastalar dahil), şiddetli aktif enfeksiyonlar, aktif kronik enfeksiyonlar, aktif maligniteler, şiddetli karaciğer bozukluğu, Sınıf Ia veya Sınıf III anti- aritmik tedavi gerektiren ciddi kardiyak aritmisi olan hastalar, ikinci derece Mobitz tip II AV bloğu veya üçüncü derece AV bloğu olan hastalar veya hasta sinüs sendromu olan hastalar (hastada pacemaker yoksa), başlangıçtaki QTc aralığının

≥500 msn olan hastalar,

Son 6 ay içerisinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü, unstable anjina pectoris, inme / geçici iskemik atak, dekompanse kalp yetmezliği veya New York Kalp Birliği sınıf III / IV kalp yetmezliği, gebe kadınlar, etkili doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar, (WOCBP; kadın adölesanlar dahil), etkin maddeye veya ürünün içeriğinde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar

Önerilmez

Yalnızca risk-yarar analizi yapıldıktan ve bir kardiyolog hekime danışıldıktan sonra düşünülmelidir

Sino-atriyal kalp bloğu, semptomatik bradikardi veya rekürren senkop; anlamlı QT uzaması**, kardiyak arrest öyküsü, kontrol edilemeyen hipertansiyon veya şiddetli uyku apnesi

Beta-blokerleri, kalp hızını düşüren kalsiyum kanal blokerleri*** veya kalp atış hızını düşürdüğü bilinen diğer ilaçların kullanılması

➤ **En az gece boyunca, uzatılmış izlem önerilir.**

➤ **Uygun ilk doz izlemi için kardiyolog hekime başvurun.**

➤ **Kalp atış hızını düşürmeyen ilaçlara geçiş yapma olasılığıyla ilgili olarak kardiyologa danışın.**

➤ **İlaç değişikliği mümkün değilse, izlem en azından gece boyu olacak şekilde uzatılmalıdır.**

*Fingolimod, yetişkin hastalar ve 10 yaş ve üzeri pediatrik hastalardan oluşan şu hasta gruplarında yüksek oranda aktif, relapslar ve remisyonlarla seyreden multiple skleroz için bir modifiye edici tedavi olarak endikedir: en az bir tam ve yeterli hastalık modifiye edici tedaviye rağmen yüksek oranda aktif hastalığa sahip kişiler veya 1 yıl içinde 2 veya daha fazla engelleyici relaps ile tanımlanan ve relapslar ve remisyonlarla seyreden multiple sklerozun hızlı ilerlediği ve önceki MRI sinde kıyasla beyin MRI'sinde 1 veya daha fazla gadolinyum tutulumlu lezyona yahut T2 lezyon yükünde anlamlı artışa sahip hastalar.

**QTc > 470 msn (yetişkin kadınlar) > 460 msn (pediatrik kadınlar) veya > 450 msn (yetişkin ve pediatrik erkekler).

***Verapamil veya diltiazem içerir.

§Sınıf Ia ve Sınıf III antiaritmikler, ivabradin, digoksin, antikolinesteratik ajanlar veya polikarpini kapsar.

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

- Beklenen yararları potansiyel risklerinden daha fazla değilse aşağıdaki hastalarda fingolimod tedavisi önerilmez:
 - Sino atriyal kalp bloğu, semptomatik bradikardi veya tekrarlayan senkop öyküsü, anlamlı QT-aralık uzaması *, kardiyak arrest öyküsü, kontrol edilemeyen hipertansiyon veya şiddetli uyku apnesi
- Tedaviye basıldığında en uygun izleme ilgili olarak kardiyolog hekime danışın, en az gece boyunca olmak üzere uzatılmış izlem yapılması önerilir
- Beta-blokerler, kalp atış hızını düşüren kalsiyum kanal blokerleri (örn. verapamil veya diltiazem) veya kalp atış hızını düşürebilecek diğer ilaçlarla, (örn. ivabradin, digoksin, antikolinesteratik ajanlar veya pilokarpin) eş zamanlı tedavi uygulanan hastalar
- Tedaviye başlamadan önce kalp hızı düşürücü olmayan ilaçlara geçiş yapmakla ilişkili olarak kardiyolog hekimden tavsiye alın.
- Kalp hızı düşürücü ilaç bırakılmıyorsa, tedaviye başlandığında en uygun izleme ilgili olarak kardiyolog hekime danışın, en az gece boyunca olmak üzere, uzatılmış izlem yapılması önerilir
- Pediatrik hastalar için, bakım standartları uyarınca Tanner evrelemesi değerlendirilir, boy ve kilo ölçülür ve tam bir aşılama planı göz önünde bulundurulur
- Hastaların eşzamanlı olarak Sınıf Ia veya Sınıf III antiaritmik ilaç kullanmadıklarından emin olunmalıdır.
- Başlangıçta EKG çekilmelidir ve kan basıncı ölçümü yapılmalıdır.
- Aditif immün sistem etkileri riski nedeniyle, anti neoplastik, immünomodülatör veya immünoşüpresan tedavilerin eş zamanlı olarak uygulanmasından kaçınılmalıdır. Aynı sebepten; kortikosteroidlerle uzun süreli eş zamanlı tedavi uygulanmasına yönelik karar da çok dikkatli düşünülerek verilmelidir.
- Yakın zamanda (6 ay içinde) transaminaz ve bilirubin düzeyleri alınmalıdır.
- Yakın zamana ait (önceki tedavi bırakıldıktan sonraki 6 ay içinde) tam kan

sayımı değerleri alınmalıdır.

- Bilgilendirici WOCBP (kadın adölesanlar ve ebeveynleri / bakıcıları dahil), fingolimodun gebe kadınlarda kontrendike olduğunu ve WOCBP'nin etkili kontrasepsiyon kullanmadığını bildirin.
- Fingolimod teratojeniktir. Tedaviye başlamadan önce WOCBP'de (kadın adölesanlar dahil) negatif bir gebelik testi sonucunun olduğunu onaylayın ve tedavi sırasında uygun aralıklarla tekrarlayın
- WOCBP'ye (kadın adölesanlar ve ebeveynleri / bakıcıları dahil) fingolimodun fetus için ciddi riskleri hakkında bilgilendirin
- Tüm hastalara, ebeveynlere (veya yasal temsilcilere) ve bakıcılara Gebeliğe Özel Hasta Hatırlatma Kartı sağlayın
- Gebelikten kaçınmak ve hem tedavide hem de tedavinin kesilmesinden sonra 2 ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmak için kadın adölesanlara ve ebeveynlere / bakıcılara dahil danışmanlık yapın. Gebeliğe Özel Hasta Hatırlatma Kartı ile danışmanlık kolaylaştırılmalıdır.
- Şiddetli aktif enfeksiyon olan hastalarda, tedaviye başlamak için enfeksiyon geçene kadar beklenmelidir
- Pazarlama sonrası dönemde papillom, displazi, siğil ve HPV ile ilişkili kanser dahil olmak üzere insan papillom virüsü (HPV) enfeksiyonu bildirilmiştir. Bakım standartları uyarınca hastalar için kanser taraması (bir Pap testi dahil) ve HPV ile ilişkili kanser için aşılama tavsiye edilmektedir.
- Bir sağlık meslek mensubu 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 neoplazmalara (malignant melanom, skuamöz hücreli karsinom, Kaposi sarkoma ve Merkel hücreli karsinom dahil) işaret ediyor olabilecek şüpheli lezyon görülmesi durumunda dermatolog hekime sevk edilmelidir.
- Hastalara, hasta yakını ve bakım verenlere Hasta / Hasta yakını&Bakımveren Kılavuzu sağlayın.

* QTc > 470 msn (yetişkin kadınlar), > 460 msn (pediyatrik kadınlar) ya da > 450 msn (yetişkin ve pediyatrik erkekler)

Tedaviye başlama algoritması

Aşağıdaki algorithmada açıklandığı üzere pediyatrik hastalar dahil olmak üzere tüm hastaların tedaviye başlandığı sırada en az 6 saat süreyle izlenmesi gereklidir.

Bu prosedür, dozajın günde bir defa 0.25 mg fingolimoddan günde bir defa 0.5 mg fingolimoda çıkarıldığı zaman pediyatrik hastalarda da takip edilmelidir.*

Fingolimod tedavisinin aşağıda belirtilen süreler boyunca kesilmesi durumunda, tedaviye tekrar başlanırken de yukarıda bahsi geçen ilk doz izlem prosedürü takip edilmelidir:

- Tedavinin ilk 2 haftası içinde bir gün veya daha uzun süreyle
- 3 ve 4. Haftalar sırasında 7 günden uzun bir süreyle
- Tedavinin ilk ayının ardından 2

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



HAYIR

EVET

Hasta gece boyunca bir tıbbi merkezde izlenir. İlk doz izlemi, ikinci fingolimod dozunda da tekrar edilmelidir.

İzlem periyodu sırasında herhangi bir zamanda 3.derece AV bloğu meydana geldi mi?



HAYIR

EVET

İzlem en az gece boyunca olacak şekilde, bulgular iyileşene kadar uzatılır

İzlem periyodunun sonunda aşağıdaki kriterlerden herhangi biri karşılandı mı?

- Kalp atım hızı <45 bpm, ≥ 12 yaşındaki pediyatrik hastalarda < 55 bpm veya 10 ila < 12 yaşındaki pediyatrik hastalarda < 60 bpm
- EKGde yeni başlangıçlı ikinci derece ve ya daha yüksek AV bloğu veya QTc aralığı ≥ 500 msn



HAYIR

EVET

İzlem en az gece boyunca olacak şekilde, bulgular iyileşene kadar uzatılır.

İzlem periyodunun sonunda ilk dozun uygulanmasından bu yana kalp atım hızı en düşük seviyede midir?



HAYIR

EVET

İzlem en az 2 saat ve kalp hızı artana kadar uzatılır

İlk doz izlemi tamamlanır

EKG = elektrokardiyogram; QTc=kalp hızı–düzeltilmiş QT aralığı.

*Pediyatrik hastalar için (≥ 10 yaş), fingolimod için onaylanmış doz uygulaması ≤ 40 kg'lık hastalar için günde bir defa 0.25 mg, > 40 kg'lık hastalar için günde bir defa 0.5 mg'dır.

haftadan uzun bir süreyle

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
- En az 6 saat süreyle bradikardi belirtisi ve semptomları takip edilir ve saat başı nabız ve tansiyon kontrol edilir. Hasta semptomatik ise, iyileşene kadar izleme devam edilir.
 - 6 saatlik periyotta sürekli (gerçek zamanlı) EKG izlemi önerilir.
- 6 saatte EKG çekilir

Tedavi sırasında

- Aşağıda belirtilen koşullarda tam oftalmolojik değerlendirme dikkate alınmalıdır:
 - İlaçla ortaya çıkan maküler ödeme bağlı olarak görme bozukluğunun erken tespiti için tedaviye başladıktan sonra 3 ila 4. Aylarda
 - Üveit öyküsü olan veya diyabetli hastalarda tedavi sırasında
- Hastalara tedavi süresince veya tedaviden sonra 2 aya kadar enfeksiyon belirti veya semptomu yaşamaları halinde bunu derhal reçete yazan hekimlerine bildirmeleri gerektiği söylenmelidir.
- Ensefalit, menenjit veya meningoensefalitle uyumlu belirti ve semptomları olan hastalarda derhal tanısız değerlendirme yapılmalı ve tanı konursa gereken tedavi uygulanmalıdır.
 - Fingolimod tedavisi sırasında, herpes simpleks virüsünün (HSV) ve VZV'nin neden olduğu ciddi, yaşamı tehdit eden ve bazen ölümcül ensefalit, menenjit veya meningoensefalit vakaları bildirilmiştir.
 - Kriptokokal menenjit raporları (bazen ölümcül) yaklaşık 2-3 yıllık tedaviden sonra bildirilmiştir, ancak tedavi süresi ile kesin bir ilişki bilinmemektedir.
- Progresif multifokal lökoensefalopatiyi (PML) düşündürebilecek MR bulguları veya klinik semptomlar açısından dikkatli olunmalıdır. PML'den şüphe ediliyorsa, PML olasılığı dışlanana kadar fingolimod tedavisine ara verilmelidir.
 - PML vakaları, yaklaşık 2-3 yıl süren monoterapi tedavisinden sonra ortaya çıkmış olmasına rağmen, tedavi süresi ile kesin bir ilişki bilinmemektedir
- Ciddi enfeksiyonlar sırasında tedaviye ara verilmelidir
- Tedavi sırasında, 3. ayda ve sonrasında da en az yılda bir kez olmak üzere düzenli tam kan sayımı yapılmalı ve lenfosit sayısının $<0.2 \times 10^9/L^*$ olarak doğrulanması halinde tedavi kesilmelidir.
- Karaciğer nakli gerektiren bazı akut karaciğer yetmezliği vakaları ve klinik olarak önemli karaciğer hasarı bildirilmiştir.
- Klinik semptomların yokluğunda:
 - Karaciğer transaminaz ve serum bilirubin düzeyleri 1., 3., 6., 9. Ve 12. aylarda ve fingolimodun kesilmesinden 2 ay sonraya kadar periyodik olarak kontrol edilmelidir.
 - Karaciğer transaminazları, serum bilirubinde artış olmaksızın normalin üst sınırının (NÜS) 3'ten büyük ancak 5 katından azsa, daha fazla artış olup olmadığını belirlemek için ve hepatik disfonksiyonunun alternatif bir etiolojisinin mevcut olup olmadığını anlamak için serum bilirubin ve alkalın fosfataz (ALP) ölçümü dahil daha sık izleme yapılmalıdır.
- Eğer karaciğer transaminazları NÜS'nin en az 5 katı ise veya herhangi serum bilirubin artışı ile ilişkili olarak en az 3 katı ise, fingolimod kesilmelidir. Hepatik takibi devam ettirilmelidir. Eğer serum düzeyi normale dönerse (hepatik disfonksiyonun keşfedilmiş diğer nedenleri de dahil olmak üzere), Fingolimod dikkatli bir fayda-risk değerlendirmesine bağlı olarak yeniden başlanabilir.*
- Tedavi sırasında, kadınlar gebe kalmamalıdır. Bir kadın gebe kalırsa tedavi durdurulmalıdır. Fingolimod gebelik planlamasından 2 ay önce durdurulmalı ve olası hastalık aktivitesinin geri dönüşü göz önünde bulundurulmalıdır. Ultrasonografi muayenesi yapılmalı ve fingolimodun fetusa olan zararlı etkileri hakkında tıbbi tavsiye verilmelidir.
- Kadın adölesanlara ve ebeveynlerine / bakıcıları dahil, etkili kontrasepsiyonun tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonra en az 2 ay boyunca kullanılması gerektiğini bildiriniz. Gebelik testleri uygun aralıklarla tekrarlanmalıdır.
- Kadın adölesanlar ve ebeveynleri / yasal temsilcileri / bakıcıları dahil düzenli olarak fingolimodun fetus üzerine ciddi riskleri hakkında bilgilendirilmelidir.
- Kadın adölesanlar dahil, ebeveynlerinin (veya yasal temsilcilerinin) ve hasta bakıcıların gebeliğe özel hasta hatırlatma kartı ile düzenli olarak danışmanlık aldıklarından emin olun.
- 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 eş zamanlı olarak UV-B radyasyon ile fototerapi veya PUVA fotokemoterapi almadıklarından emin olunmalıdır.
- Fingolimodun immünoşüpresan etkisi vardır ve lenfomalar (mikozis fungoides dahil) ve diğer maligniteler (özellikle derideki) ve ciddi fırsatçı enfeksiyonların gelişmesine yönelik riski artırabilir. Gözetim esnasında gerek derideki maligniteler gerekse mikozis fungoides için dikkatli olunmalıdır. Başta eş zamanlı hastalıklar veya önceden immünoşüpresan tedavi görmüş olma gibi bilinen faktörleri olan hastalar olmak üzere, tedavi sırasında hastalar yakından takip edilmeli ve risk olduğundan şüphe ediliyorsa tedavi kesilmelidir.
- Status epileptikus dahil olmak üzere nöbet vakaları bildirilmiştir. Özellikle altta yatan hastalıkları olan veya önceden epilepsisi olan ya da ailede epilepsi öyküsü olan hastalarda nöbetler için dikkatli olunması tavsiye edilir
- Pediyatrik hastalar, depresyon ve anksiyete belirtileri ve semptomları bakımından takip edilmelidir

- Her bir hastada özellikle de pediatrik hastalarda fingolimod tedavisinin faydasına karşı risk değerlendirmesi yıllık bazda tekrarlanmalıdır.

**Diğer doz uygulama rejimleri onaylanmamış olduğundan, tedaviye yeniden başlanacağı zaman onaylanmış doz olan günde bir defa 0.5 mg (veya ≤ 40 kg ağırlığındaki pediatrik hastalarda ≥ 10 yaş) günde bir defa 0.25 mg) kullanılacaktır.*

Tedavinin kesilmesinin ardından

- Tedavinin aşağıda belirtilen süreler boyunca kesilmesi durumunda, ilk doz izlemi tekrar edilir
 - Tedavinin ilk 2 haftasında 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, ensefalit, menenjit veya meningoensefalit PML enfeksiyonunun belirtileri konusunda dikkatli olmaları söylenmelidir
- Kadın ergenlere ve ebeveynlere / bakıcıları dahil fingolimodun fetus için ciddi riskleri nedeni ile tedavinin kesilmesinden sonra 2 ay boyunca etkili kontrasepsiyon gerektiğine dair bilgi verilmelidir.,
- Fingolimod tedavisini bırakan kadınlara, gebelik planladıkları için hastalık aktivitelerinin geri dönebileceği söylenmelidir.
- Tedavinin kesilmesinin ardından, şiddetli hastalık alevlenmesi olasılığına karşı dikkatli olunması tavsiye edilir.
 - Şiddetli alevlenme vakalarında gerekli olan uygun tedavi başlatılmalıdır.

Özellikle Pediatrik Hastalar için Özet Bilgilendirme

- Fingolimod tedavisine başlamadan önce tam bir aşılama programı düşünülmelidir.
- Hastalara, hasta yakını ve bakım verenlere fingolimodun immünoüpresif etkileri hakkında bilgi verilmelidir.
- Bakım standartları uyarınca fiziksel gelişim değerlendirilmelidir (Tanner evreleme) ve boy/kilo ölçümü yapılmalıdır.
- Kardiyovasküler takip yapılmalıdır.
- Bradikaritmisi riskine bağlı olarak tedavi başlangıcında ilk doz takibi yapılmalıdır.
- Dozaj günde bir defa 0.25 mg fingolimoddan günde bir defa 0.5 mg fingolimoda çıkarıldığı zaman pediatrik hastalarda ilk doz takibi tekrarlanmalıdır*
- Hastalara özellikle tedavinin kesilmesi durumunda ilk doz takibinin tekrarlanmasının gerektiğiyle ilgili olarak tedaviye bağlılığın önemi vurgulanmalıdır.
- Hastalar depresyon ve anksiyete belirti ve semptomları bakımından takip edilmelidir.
- Nöbet takibi konusunda rehberlik sağlanmalıdır.

** Pediatrik hastalar için (≥ 10 yaş), onaylanmış fingolimod doz uygulaması ≤ 40 kg'lık hastalar için günde bir defa 0.25 mg ve > 40 kg'lık hastalar için günde bir defa 0.5 mg'dir*

▼ 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 (TUFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir.