

## Brev till hälso- och sjukvårdspersonal

10.11.2020

### **Gilenya (fingolimod) – Uppdaterade rekommendationer för att minimera risken för läkemedelsinducerad leverskada (drug-induced liver injury, DILI)**

Bästa hälso- och sjukvårdspersonal,

Novartis vill i samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea informera om viktig uppdaterad information för att minimera risken för DILI hos patienter som behandlas med Gilenya.

#### *Sammanfattning*

- **Fall av akut leversvikt som kräver levertransplantation och kliniskt signifikant leverskada har rapporterats hos patienter som behandlats med fingolimod.**
- **Riktlinjerna för övervakning av leverfunktionen och kriterierna för utsättning har uppdaterats med ytterligare detaljer för att minimera risken för DILI:**
  - **Leverfunktionstester inklusive serumbilirubin bör utföras** innan behandlingen påbörjas och i månaderna 1, 3, 6, 9 och 12 vid behandling och därefter regelbundet fram till 2 månader efter utsättande av fingolimod.
  - **I avsaknad av kliniska symtom, om levertransaminaser är:**
    - **större än 3 gånger den övre normalgränsen (ULN), men mindre än 5 gånger ULN utan ökning av serumbilirubin, bör frekventare övervakning** inklusive serumbilirubin och alkaliskt fosfatase (ALP) **införas.**
    - **minst 5 gånger ULN eller minst 3 gånger ULN i samband med en ökning av serumbilirubin, bör fingolimod sättas ut. Om serumnivåerna återgår till det normala kan fingolimod återinsättas igen baserat på en noggrann bedömning av nytta-risk hos patienten.**
  - **I närvaro av kliniska symtom som tyder på nedsatt leverfunktion:**
    - **Leverenzymerna och bilirubin bör kontrolleras omedelbart och fingolimod bör sättas ut om signifikant leverskada bekräftas.**

#### *Bakgrund*

Gilenya är indicerat som sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros, för följande grupper av vuxna patienter och pediatrika patienter i åldern 10 år och äldre:

-patienter med högaktiv sjukdom trots en fullständig och adekvat behandling med åtminstone en sjukdomsmodifierande behandling, eller

-patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros, definierat som två eller flera funktionsnedsättande skov under ett år och en eller flera Gadolinium-laddande lesioner vid MRT av hjärnan eller en avsevärd ökning av T2-lesioner jämfört med en nyligen utförd MRT.

Efter den senaste periodiska granskningen av säkerhetsdata har tre fall av leversvikt som krävde levertransplantation rapporterats hos patienter som behandlats med fingolimod, inklusive ett fall som antyder ett starkt orsakssamband med produkten. Fall av kliniskt signifikant leverskada har också rapporterats. Tecken på leverskada, inklusive markant förhöjda serumleverenzymmer och förhöjt totalbilirubin, har inträffat så tidigt som tio dagar efter den första dosen och har också rapporterats efter långvarig användning.

Under klinisk utveckling inträffade höjningar 3 gånger den övre normalgränsen (ULN) eller högre i ALAT hos 8,0 % av vuxna patienter som behandlades med 0,5 mg fingolimod och höjningar 5 gånger ULN uppträdde hos 1,8 % av patienterna på fingolimod. Fingolimod sattes ut om höjningen översteg 5 gånger ULN. Återfall av levertransaminashöjningar inträffade med återinsättning (rechallenge) hos vissa patienter, vilket stödde ett samband med fingolimod.

Förhöjda leverenzymmer är en mycket vanlig biverkning av produkten, men på grund av allvaret och svårighetsgraden av nyligen rapporterade fall har rekommendationer för avbrytande av behandlingen och övervakningen stärkts och förtydligats för att minimera risken för DILI. Bilirubin bör kontrolleras tillsammans med levertransaminasenzymmer och leverfunktionstester ska utföras regelbundet fram till 2 månader efter att fingolimod har satts ut. Vid symtom som tyder på nedsatt leverfunktion ska fingolimod sättas ut om signifikant leverskada bekräftas och behandlingen ska inte återupptas om inte en trolig alternativ etiologi för tecken och symtom på leverskada kan fastställas.

Produktinformationen och utbildningsmaterialet för Gilenya, inklusive läkarens checklista, kommer att uppdateras för att återspegla dessa nya rekommendationer.

### ***Biverkningsrapportering***

Rapportera varje misstänkt biverkning av fingolimod till läkemedelsmyndigheten via det nationella rapporteringssystemet:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

▼ Gilenya är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

### ***Företagets kontaktinformation***

Novartis Finland Oy

novartis.laakeinformaatio@novartis.com

tel. +358 10 6133 210