



Gilenya® (Fingolimod): Aktualisierte Empfehlungen, um das Risiko arzneimittelinduzierter Leberschäden („drug-induced liver injury“, DILI) zu minimieren

10. November 2020

Sehr geehrte Angehörige der Heilberufe,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Novartis Ihnen wichtige, aktualisierte Informationen mitteilen, um dabei zu unterstützen, das Risiko von arzneimittelinduzierten Leberschäden zu minimieren.

Zusammenfassung:

- **Fälle von akutem Leberversagen, die eine Lebertransplantation erforderten, und klinisch relevante Leberschäden wurden bei mit Fingolimod behandelten Patienten berichtet.**
- **Die Handlungsempfehlungen für die Überwachung der Leberfunktion und die Kriterien für einen Therapieabbruch wurden mit zusätzlichen Details ergänzt, um das Risiko arzneimittelinduzierter Leberschäden (DILI) zu minimieren:**
 - **Leberfunktionstests einschließlich Serumbilirubin sollten vor Therapiebeginn und in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und danach regelmäßig bis zwei Monate nach Beendigung der Fingolimod-Behandlung durchgeführt werden.**
 - **Bei Abwesenheit klinischer Symptome, falls die Lebertransaminasen:**
 - **auf mehr als das 3-Fache der Obergrenze des Normalwertes (ULN), aber weniger als das 5-Fache der ULN und ohne einen Anstieg des Serumbilirubins ansteigen, sollte eine häufigere Überwachung einschließlich Serumbilirubin und alkalischer Phosphatase (ALP) eingeleitet werden.**
 - **auf mehr als das 5-Fache der ULN oder auf mehr als das 3-Fache der ULN mit gleichzeitigem Anstieg des Serumbilirubins ansteigen, sollte die Behandlung mit Fingolimod unterbrochen werden. Falls sich die Serumspiegel normalisieren, kann die Fingolimod-Behandlung unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung für den Patienten wieder aufgenommen werden.**
 - **Bei Vorliegen klinischer Symptome, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen:**
 - **Leberenzyme und Bilirubin sollten umgehend überprüft werden und bei Bestätigung einer relevanten Schädigung der Leber sollte Fingolimod abgesetzt werden.**

Hintergrund

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren zugelassen:

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie.
- oder
- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Basierend auf dem aktuell durchgeführten, periodischen Review von Sicherheitsdaten wurden drei Fälle von Leberversagen bei mit Fingolimod behandelten Patienten berichtet, die eine Lebertransplantation erforderten, darunter ein Fall bei dem ein starker Kausalzusammenhang mit dem Medikament impliziert wird. Es wurden auch Fälle mit klinisch signifikanter Leberschädigung berichtet. Anzeichen einer Leberschädigung, einschließlich deutlich erhöhter Leberenzymwerte im Serum und erhöhtem Gesamtbilirubin, wurden bereits zehn Tage nach der ersten Dosis aber auch nach länger andauernder Therapie berichtet.

Im Rahmen der klinischen Entwicklung kam es bei 8% der erwachsenen Patienten unter Therapie mit Fingolimod 0.5 mg zu einem Anstieg der ALT auf das 3-Fache der Obergrenze des Normalwerts (ULN) und darüber. Ein Anstieg auf mehr als das 5-Fache der ULN trat bei 1,8 % der Fingolimod-Patienten auf. Die Therapie mit Fingolimod wurde abgesetzt, falls der Anstieg das 5-Fache der ULN überstieg. Bei erneuter Exposition gegenüber Fingolimod traten bei einigen Patienten erneut erhöhte Lebertransaminasen-Werte auf, was auf einen Zusammenhang mit Fingolimod hindeutet.

Erhöhte Leberenzymwerte sind eine sehr häufige Nebenwirkung des Medikamentes, aber aufgrund des Schweregrads und des Ausmaßes von kürzlich berichteten Fällen wurden die Empfehlungen zu Therapieabbruch sowie zur Überwachung verstärkt und verdeutlicht, um das Risiko von DILI zu minimieren. Bilirubin sollte zusammen mit Lebertransaminasen-Werten überprüft werden und Leberfunktionstests sollten in regelmäßigen Abständen bis zwei Monate nach Beendigung der Fingolimod-Behandlung durchgeführt werden. Bei Auftreten klinischer Symptome, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen, sollte die Behandlung mit Fingolimod abgesetzt werden, falls eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt wurde. Die Therapie sollte nicht fortgesetzt werden, außer es kann eine andere plausible Ursache für die Anzeichen und Symptome der Leberschädigung festgestellt werden.

Die Produktinformationstexte und die Schulungsmaterialien für Gilenya, einschließlich der Checkliste für Ärzte, werden angepasst, um diese neuen Empfehlungen abzubilden.

Aufforderung zur Meldung

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma GmbH per Fax (0911/273-12985) oder per E-Mail (ams.novartis@novartis.com) zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken), schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax an 0228/207 5207 oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gemeldet werden.

▼ Gilenya® ist Gegenstand von zusätzlicher Überwachung, um eine schnelle Identifizierung von neuen Sicherheitsinformationen zu ermöglichen. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Firmenkontakt

Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung von Gilenya® benötigen, wenden Sie sich bitte an:

Novartis Pharma GmbH, medizinischer Infoservice, Roonstraße 25, 90429 Nürnberg, Telefon 0911/273-12100, Fax 0911/273-12160, E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com.

Mit freundlichen Grüßen
Novartis Pharma GmbH

gez. Dr. med. André Schmidt
Chief Scientific Officer

gez. Dr. med. Andreas Kreiß
Country Head Novartis Patient Safety / Stufenplanbeauftragter