

10. 11. 2020

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

## **Fingolimod (Gilenya ▼): posodobljena priporočila za zmanjševanje tveganja za z zdravilom povzročeno okvaro jeter (angl. DILI - *drug-induced liver injury*)**

Spoštovani,

v dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas želi družba Novartis obvestiti o pomembni posodobitvi informacij, namenjeni zmanjševanju tveganja za z zdravilom povzročeno okvaro jeter pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Gilenya.

### ***Povzetek***

- **Pri bolnikih, zdravljenih s fingolimodom, so poročali o primerih akutne odpovedi jeter, zaradi katere je bila potrebna presaditev, in o klinično pomembni okvari jeter.**
- **Smernice za spremljanje jetrne funkcije in merila za prekinitev zdravljenja smo dopolnili z dodatnimi navodili za zmanjševanje tveganja za z zdravilom povzročeno okvaro jeter:**
  - **teste jetrne funkcije, vključno z določanjem vrednosti bilirubina v serumu, je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, po 1, 3, 6, 9 in 12 mesecih zdravljenja in periodično tudi kasneje do preteka 2 mesecev po prekinitvi zdravljenja s fingolimodom.**
  - **Pri bolnikih, ki nimajo kliničnih simptomov, je v primeru zvišanja vrednosti jetrnih aminotransferaz:**
    - **na več kot 3-kratno vrednost zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN), a manj kot 5-kratno vrednost ZMN brez zvišanja vrednosti bilirubina v serumu treba uvesti pogostejše preiskave, vključno z določanjem vrednosti bilirubina in alkalne fosfataze (AF) v serumu.**
    - **na najmanj 5-kratno oziroma najmanj 3-kratno vrednost ZMN skupaj s kakršnikoli zvišanjem vrednosti bilirubina v serumu treba zdravljenje s fingolimodom prekiniti. Če se vrednosti v serumu normalizirajo, je mogoče zdravljenje s fingolimodom ponovno uvesti na osnovi skrbne ocene koristi in tveganj zdravljenja za bolnika.**
  - **Bolnikom, pri katerih se pojavijo simptomi, ki kažejo na jetrno disfunkcijo, je treba takoj določiti vrednosti jetrnih encimov in bilirubina ter prekiniti zdravljenje s fingolimodom, če izvidi potrdijo pomembno okvaro jeter.**

## ***Dodatne informacije glede varnosti***

Zdravilo Gilenya je indicirano kot samostojna terapija, ki spreminja potek bolezni, pri zelo aktivni recidivno-remitentni multipli sklerozi, za naslednji skupini odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 10 let ali več:

- bolniki z zelo aktivno boleznijo kljub celotnemu in ustreznemu poteku zdravljenja z najmanj enim zdravilom, ki spreminja potek bolezni, ali
- bolniki s hitro razvijajočo se hudo recidivno remitentno multiplo sklerozo, opredeljeno z dvema ali več zagoni, ki bolnika onemogočijo, v enem letu in z eno ali več lezijami, ki so pri magnetno resonančnem slikanju možganov vidne po okrepitvi z gadolinijem, ali znatnim povečanjem površine lezij T2 v primerjavi s predhodnim nedavnim magnetno resonančnim slikanjem.

Po podatkih zadnjega rednega pregleda varnostnih podatkov so pri bolnikih, ki so prejeli fingolimod, poročali o treh primerih odpovedi jeter, ki so zahtevale presaditev, kar vključuje en primer, ki kaže močno vzročno povezanost z uporabo zdravila. Poročali so tudi o primerih klinično pomembne okvare jeter. Znaki okvare jeter, vključno z izrazito zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov v serumu in zvišanimi vrednostmi celokupnega bilirubina, so se pojavili že deset dni po prejemu prvega odmerka, o njih pa so poročali tudi po dolgotrajni uporabi.

V času kliničnega razvoja zdravila je do zvišanja vrednosti alanin-aminotransferaze na 3-kratno vrednost zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) ali več prišlo pri 8,0 % odraslih bolnikov, ki so prejeli fingolimod 0,5 mg, do zvišanja na 5-kratno vrednost ZMN pa je prišlo pri 1,8 % bolnikov zdravljenih s fingolimodom. Jemanje fingolimoda so prekinili, če je zvišanje preseglo 5-kratno vrednost ZMN, po ponovni uvedbi zdravila pa je pri nekaterih bolnikih prišlo do ponovnega zvišanja vrednosti jetrnih aminotransferaz, kar potrjuje vzročno povezanost s fingolimodom.

Zvišanje vrednosti jetrnih encimov je zelo pogost neželeni učinek zdravila, vendar smo zaradi resnosti primerov, o katerih so nedavno poročali, dopolnili in razjasnili priporočila glede prekinitve zdravljenja in spremljanja bolnikov, z namenom zmanjšanja tveganja za z zdravilom povzročeno okvaro jeter. Vrednost bilirubina je treba določati skupaj z vrednostmi jetrnih aminotransferaz in redno opravljati teste jetrne funkcije do preteka 2 mesecev po prekinitvi zdravljenja s fingolimodom. V primeru simptomov, ki kažejo na jetrno disfunkcijo, je treba zdravljenje s fingolimodom prekiniti, če izvidi potrdijo pomembno okvaro jeter. Zdravljenja se bolniku ne sme ponovno uvesti, razen če je mogoče potrditi druge vzroke, ki pojasnjujejo znake in simptome okvare jeter.

Informacije o zdravilu Gilenya in izobraževalno gradivo, vključno s kontrolnim seznamom za zdravnika, bomo dopolnili tako, da bodo odražali navedena nova priporočila.

## ***Poziv k poročanju o domnevnih neželenih učinkih***

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Gilenya, poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17), na način, kot je objavljeno na spletni strani [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si).

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črn trikotnik. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Sami lahko k temu prispevate s poročanjem o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila.

***Kontaktne podatke družbe***

Novartis Pharma Services Inc.

Podružnica v Sloveniji

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Telefon: +386 (0)1 300 7550

Faks: +386 (0)1 300 7595

S spoštovanjem,

---

Krzysztof Nojszewski

Direktor podružnice v Sloveniji