



10 november 2020

**Belangrijke risico-informatie: Gilenya (fingolimod) - Aangescherpte aanbevelingen om het risico op geneesmiddel-geïnduceerde leverschade (DILI) te minimaliseren**

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil Novartis u informeren over het volgende:

**Samenvatting**

- **Gevallen van acuut leverfalen waarbij levertransplantatie nodig was en van klinisch significante leverschade zijn gemeld bij patiënten die met fingolimod werden behandeld.**
- **De aanbevelingen voor het controleren van de leverfunctie en de criteria voor stopzetting zijn aangescherpt om het risico op geneesmiddel-geïnduceerde leverschade (DILI) te minimaliseren:**
  - **Voer leverfunctietesten, waaronder serumbilirubine, uit vóór aanvang van de behandeling, op maand 1, 3, 6, 9 en 12 van de behandeling en daarna periodiek, tot 2 maanden na stopzetting van fingolimod.**
  - **Zijn er geen klinische symptomen van een leverfunctiestoornis, maar liggen de levertransaminases**
    - **tussen de 3 en 5 keer de ULN ('upper limit of normal'), zonder verhoging van serumbilirubine? Controleer dan vaker de leverenzymen, inclusief serumbilirubine en alkalische fosfatase (AF).**
    - **onder de 3 keer de ULN, met tegelijkertijd een verhoging van serumbilirubine, of boven de 5 keer de ULN? Stop dan met fingolimod. Als de serumwaarden weer zijn genormaliseerd, kan de behandeling met fingolimod worden hervat op basis van een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's voor de patiënt.**
  - **Zijn er klinische symptomen die wijzen op een leverfunctiestoornis? Controleer dan onmiddellijk de leverenzymen en bilirubine en stop met fingolimod als significante leverschade wordt bevestigd.**

### **Aanvullende informatie**

Gilenya (fingolimod) is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose in de volgende groepen van volwassenen en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder:

- Patiënten met zeer actieve ziekte ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerend middel, of
- Patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing-remitting multiple sclerose, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende exacerbaties in één jaar en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies op de hersen-MRI of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

Na de meest recente periodieke beoordeling van veiligheidsgegevens zijn er drie gevallen van leverfalen gemeld waarbij levertransplantatie nodig was bij patiënten die met fingolimod werden behandeld. Daaronder was één geval met een sterke verdenking op een causaal verband met fingolimod. Er zijn ook gevallen van klinisch significante leverschade gemeld. Tekenen van leverschade, waaronder duidelijk verhoogde leverenzymen in serum en verhoogd totaal bilirubine, zijn al tien dagen na de eerste dosis opgetreden en ook gemeld na langdurig gebruik.

In klinische studies vertoonden respectievelijk 8,0% en 1,8% van de volwassen patiënten behandeld met 0,5 mg fingolimod asymptomatisch verhoogde ALT-serumwaarden van  $\geq 3x$  ULN en  $\geq 5x$  ULN. Fingolimod werd stopgezet als de verhoging  $5x$  ULN overschreed. Bij hervatting van de behandeling trad opnieuw een verhoging van levertransaminase op bij sommige patiënten, wat duidt op een causaal verband met fingolimod.

Een verhoging van leverenzymen is een zeer vaak voorkomende bijwerking van het geneesmiddel, maar vanwege de ernst van recent gemelde gevallen zijn de aanbevelingen voor stopzetting van de therapie en controle aangescherpt en verduidelijkt om het risico op DILI te minimaliseren. Bilirubine moet samen met levertransaminasen worden gecontroleerd en de leverfunctie moet regelmatig worden gecontroleerd tot 2 maanden na stopzetting van fingolimod. In geval van symptomen die wijzen op een leverfunctiestoornis, moet fingolimod worden stopgezet als significant leverschade wordt bevestigd en de behandeling mag niet worden hervat tenzij een aannemelijke, alternatieve oorzaak voor de tekenen en symptomen van leverschade kan worden vastgesteld.

De productinformatie en het educatieve materiaal voor Gilenya, inclusief de checklist voor voorschrijvers, zullen worden bijgewerkt om deze nieuwe aanbevelingen weer te geven. Deze zijn online beschikbaar op [www.novartis.nl/medicijnen/gilenya](http://www.novartis.nl/medicijnen/gilenya).

### **Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb**

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle

vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb;  
website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

**Contactinformatie**

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Gilenya, kunt u contact opnemen met de Medische Informatiedienst van Novartis, te bereiken via telefoonnummer 088-0452111, of via [info.farma@novartis.com](mailto:info.farma@novartis.com).

Met vriendelijke groet,

Novartis Pharma B.V.



R. Henderik  
Chief Scientific Officer



J.D. van Hes  
Head Regulatory Affairs

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners: neurologen en kinderneurologen (i.o.), MS-verpleegkundigen (incl. physician assistants, nurse practitioners en verpleegkundig specialisten), ziekenhuisapothekers (i.o.), MDL-artsen (i.o.), openbare apothekers (i.o.).