



Landeshauptleute; Landessanitätsdirektionen;
Österreichische Apothekerkammer; Österreichische
Ärzttekammer; Landesärztekammern;
Anstaltsapotheken der Universitätskliniken

Datum: 12.11.2020
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Tel: +43 505 55-36246
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung des Risikos von Wirkstoff-induzierten Leberschäden (DILI – drug induced liver injury) bei der Anwendung von Gilenya (Fingolimod)

Gilenya 0,25 mg Hartkapseln
Gilenya 0,5 mg Hartkapseln

Zulassungsnummer: EU/1/11/677/007-008
Zulassungsnummer: EU/1/11/677/001-006

Zulassungsinhaber: Novartis

Wirksamer Bestandteil: Fingolimod

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Therapie bei hochaktiver schubförmig remittierender Multipler Sklerose für die folgenden Gruppen von Erwachsenen und Kindern ab 10 Jahren indiziert:

- Patienten mit einer hochaktiven 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



Zusammenfassung:

- Bei Patienten, die mit Fingolimod behandelt wurden, wurden Fälle von akutem Leberversagen, die eine Lebertransplantation erforderten, und klinisch signifikante Leberschäden, gemeldet.
- Die Leitlinien für die Überwachung der Leberfunktion und die Kriterien für ein Absetzen von Fingolimod wurden aktualisiert und durch zusätzliche Details ergänzt, welche das Risiko von DILI minimieren sollen:
 - Leberfunktionstests, einschließlich Serum-Bilirubin, sollten vor der Behandlung, sowie in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 während der Behandlung und bis zu 2 Monate nach Absetzen von Fingolimod durchgeführt werden.
 - Wenn die Leber Transaminasen (ohne klinische Symptome),
 - höher als das 3-fache der ULN (Obergrenze des Normalbereichs), aber unter dem 5-fachen der ULN ohne Erhöhung des Serum-Bilirubins liegen, sollte eine häufigere Überwachung, einschließlich des Serum-Bilirubins und der alkalischen Phosphatase (ALP), eingeleitet werden.
 - mindestens das 5-fache des ULN oder mindestens das 3-fache des ULN in Verbindung mit einer Erhöhung des Serum-Bilirubins erreichen, sollte Fingolimod abgesetzt werden. Wenn der Serumspiegel wieder Normalwerte erreicht hat, kann mit der Einnahme von Fingolimod, auf der Grundlage einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung, erneut gestartet werden.
 - Leberfunktionsstörungen mit klinischen Symptomen:
 - Leberenzyme und Bilirubin sollten umgehend überprüft werden und Fingolimod sollte abgesetzt werden, wenn eine signifikante Leberschädigung bestätigt wird.

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken:

Nach der jüngsten regelmäßigen Überprüfung der Sicherheitsdaten wurden drei Fälle von Leberversagen, die eine Lebertransplantation erforderten, bei mit Fingolimod behandelten Patienten gemeldet, einschließlich eines Falles, der einen starken kausalen Zusammenhang mit dem Produkt implizierte. Es wurden auch Fälle von klinisch signifikanten Leberschädigungen berichtet. Anzeichen einer Leberschädigung, einschließlich deutlich erhöhter Serum-Leberenzyme und ein erhöhter Gesamt-Bilirubinspiegel, sind bereits zehn Tage nach der ersten Dosis aufgetreten und auch nach längerem Gebrauch gemeldet worden.

Während der klinischen Entwicklung ist eine mindestens 3-fache Erhöhung der ULN der ALT bei 8.0% und eine 5-fache Erhöhung der ULN bei 1.8% der mit Fingolimod behandelten Patienten aufgetreten. Fingolimod wurde bei manchen Patienten bei einem wiederholten Anstieg der



Lebertransaminasen über das 5-fache der ULN abgesetzt, da dies auf einen Zusammenhang mit Fingolimod schließen ließ.

Erhöhte Leberenzymwerte sind eine sehr häufige unerwünschte Arzneimittelreaktion des Produkts. Jedoch wurden die Empfehlungen zur Beendigung der Therapie und zur Überwachung aufgrund der Schwere der jüngsten gemeldeten Fälle verstärkt, um das Risiko von Wirkstoff-induzierten Leberschäden zu minimieren. Bilirubin sollte zusammen mit Leber-Transaminase-Enzymen und der Leberfunktion regelmäßig bis 2 Monate nach Absetzen von Fingolimod überprüft werden. Beim Auftreten von Symptomen einer Leberfunktionsstörung sollte Fingolimod abgesetzt werden, wenn eine signifikante Leberschädigung bestätigt wird. Die Behandlung sollte nicht wieder aufgenommen werden, es sei denn, es kann eine plausible alternative Ätiologie für die Zeichen und Symptome der Leberschädigung nachgewiesen werden. Die Fachinformation und die Lehrmaterialien für Gilenya, einschließlich der Checkliste für Verschreiber werden aktualisiert, um diesen neuen Empfehlungen Rechnung zu tragen.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Gilenya dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 12.11.2020

	<p>Dieses Dokument wurde amtssigniert. Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter http://www.basg.gv.at/amtssignatur.</p> <p>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien</p>
	<p>Signaturwert</p> <p>WaktsG25cSlmtSknumTaBBSvfe5omlGra cGt2wWdBzwaeoDgSAz0wgzPfp5/ sbo2StrWzPr2wiTkfW2Slr m1BrdlzW2wdpS5dAlhv5us5WGhSt T0b2mpG/gnBe1WTfADGlpfTska gDPo/5D1kdITWvWdzAlomhmSrlgl WzhB2aSkcAf521kigd5mDam0ezA</p>