

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA  
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E  
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

10 Novembre 2020

## **Gilenya (fingolimod) – Aggiornamento delle raccomandazioni per minimizzare il rischio di danno epatico indotto da farmaci (DILI)**

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

In accordo con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), Novartis desidera informarla su un importante aggiornamento delle informazioni per aiutare a minimizzare il rischio di DILI in pazienti trattati con Gilenya.

### ***Sintesi***

- **Sono stati riportati casi di insufficienza epatica acuta che hanno richiesto trapianto di fegato e di danno epatico clinicamente significativo in pazienti trattati con fingolimod.**
- **Per minimizzare il rischio di DILI sono state aggiornate le istruzioni per il monitoraggio della funzionalità epatica e i criteri per l'interruzione del trattamento con dettagli aggiuntivi:**
  - **Gli esami di funzionalità epatica, incluso quello della bilirubina sierica, devono essere effettuati prima di iniziare il trattamento e ai mesi 1, 3, 6, 9 e 12 durante il trattamento e in seguito periodicamente fino a 2 mesi dopo l'interruzione di fingolimod.**
  - **In assenza di sintomi clinici, se i livelli di transaminasi epatiche sono:**
    - **maggiori di 3 volte il limite superiore della normalità (ULN) ma inferiori di 5 volte l'ULN senza un aumento della bilirubina sierica, si deve istituire un monitoraggio più frequente, comprendente la bilirubina sierica e la fosfatasi alcalina (ALP).**
    - **almeno 5 volte l'ULN, o almeno 3 volte l'ULN, se associato ad un qualsiasi aumento della bilirubina sierica, fingolimod deve essere interrotto. Se i livelli sierici ritornano alla norma, il trattamento con fingolimod può essere ripreso sulla base di una valutazione attenta del profilo beneficio-rischio del paziente.**
  - **In presenza di sintomi clinici indicativi di disfunzione epatica:**
    - **gli enzimi epatici e la bilirubina devono essere controllati prontamente e il trattamento con fingolimod deve essere interrotto se si conferma il significativo danno epatico.**

### ***Background***

Gilenya è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti e di pazienti pediatriche di 10 anni di età e oltre:

- pazienti con malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno una terapia *disease modifying*, oppure

- pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente severa ad evoluzione rapida, definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.

A seguito della più recente revisione periodica dei dati di sicurezza, sono stati riportati tre casi di insufficienza epatica che ha richiesto trapianto di fegato in pazienti trattati con fingolimod, incluso un caso con una forte relazione causale con il prodotto. Sono stati riportati anche casi di danno epatico clinicamente significativo. Segni di danno epatico, inclusi enzimi epatici marcatamente elevati nel siero e bilirubina totale elevata, si sono presentati già dieci giorni dopo la somministrazione della prima dose e sono stati riportati anche dopo l'uso prolungato.

Durante lo sviluppo clinico, si sono verificati innalzamenti dei livelli di ALT (alanina transaminasi) di 3 volte l'ULN o maggiori nell'8,0% dei pazienti adulti trattati con fingolimod 0,5 mg, e innalzamenti di 5 volte l'ULN nel 1,8% dei pazienti in trattamento con fingolimod. Il trattamento con fingolimod era stato interrotto se l'innalzamento superava di 5 volte l'ULN, in alcuni pazienti l'innalzamento delle transaminasi epatiche si era ripresentato alla ripresa del trattamento (rechallenge), supportando una relazione con fingolimod.

L'aumento degli enzimi epatici è una reazione avversa molto comune del farmaco ma a causa della gravità e della severità dei recenti casi segnalati, sono state rafforzate e chiarite le raccomandazioni per l'interruzione della terapia e per il monitoraggio al fine di minimizzare il rischio di DILI. La bilirubina deve essere controllata insieme alle transaminasi epatiche e gli esami di funzionalità epatica devono essere effettuati regolarmente fino a 2 mesi dopo l'interruzione di fingolimod. In caso di sintomi indicativi di disfunzione epatica, il trattamento con fingolimod deve essere interrotto se un danno epatico significativo viene confermato e il trattamento non deve essere ripreso, a meno che non si possa stabilire una plausibile eziologia alternativa per i segni e sintomi di danno epatico.

Le informazioni del prodotto e i materiali educazionali di Gilenya, inclusa la checklist per il medico, saranno aggiornati per riflettere queste nuove raccomandazioni.

### ***Invito alla segnalazione***

Segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta associata all'uso di fingolimod in conformità con i requisiti nazionali tramite il sistema nazionale di segnalazione a:

Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

▼Gilenya è sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta.

**L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA ([www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**