

## Comunicación dirigida a profesionales sanitarios

### ▼ **Gilenya (fingolimod): nuevas recomendaciones dirigidas a prevenir el riesgo de daño hepático**

10/Noviembre/2020

Apreciado profesional sanitario,

Novartis, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), desea comunicarle la nueva información disponible en relación con el riesgo de daño hepático inducido por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) asociado al tratamiento con Gilenya (fingolimod).

#### **Resumen**

- **Se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda que requirieron trasplante de hígado y de daño hepático clínicamente significativo, en pacientes tratados con fingolimod.**
- **Con el objeto de minimizar el riesgo de DILI, se han actualizado las directrices para el control de la función hepática del paciente, así como los criterios para la interrupción del tratamiento, tal y como se detalla a continuación:**
  - **Se deberán realizar pruebas de función hepática, incluyendo la determinación de bilirrubina sérica:**
    - **antes de iniciar el tratamiento;**
    - **en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 del tratamiento y**
    - **a partir de entonces de forma periódica hasta que hayan transcurrido 2 meses después de la interrupción del tratamiento con fingolimod.**
  - **En ausencia de síntomas clínicos, si los niveles de transaminasas hepáticas son:**
    - **superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) pero inferiores a 5 veces dicho límite y sin aumento de la bilirrubina sérica, se deberán instaurar controles analíticos más frecuentes incluyendo mediciones de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (ALP).**

- **de al menos 5 veces el LSN, o de al menos 3 veces el LSN asociado con un aumento de la bilirrubina sérica, se deberá interrumpir el tratamiento con fingolimod. Si los niveles séricos vuelven a la normalidad, el tratamiento con fingolimod podría reanudarse tras realizar una minuciosa evaluación del balance beneficio-riesgo del paciente.**
- **Ante la presencia de síntomas clínicos que sugieran la existencia de disfunción hepática se deberá realizar un control de las enzimas hepáticas y de bilirrubina lo antes posible. Si se confirma daño hepático significativo se deberá interrumpir el tratamiento con fingolimod.**

### ***Antecedentes sobre este asunto de seguridad***

Gilenya está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa, para los siguientes grupos de pacientes adultos y en pacientes pediátricos a partir de 10 años de edad:

- pacientes con enfermedad muy activa a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad, o
- pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

Tras la última revisión periódica de los datos de seguridad del medicamento, se han notificado tres casos de insuficiencia hepática que requirieron trasplante hepático en pacientes tratados con fingolimod, incluyendo un caso con una relación causal fuerte con el producto. También se han notificado casos de daño hepático clínicamente significativo. Los signos de daño hepático, incluyendo niveles séricos de enzimas hepáticas notablemente elevados y aumento de la bilirrubina total, se han presentado desde diez días después de la administración de la primera dosis del medicamento si bien también se han notificado casos tras un uso prolongado.

Durante el desarrollo clínico del producto, se observaron aumentos de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) de 3 o más veces el LSN en el 8,0% de los pacientes adultos tratados con fingolimod 0,5 mg y aumentos de 5 veces dicho límite en el 1,8% de los pacientes con fingolimod. El tratamiento con fingolimod se interrumpió si el aumento fue superior a 5 veces el LSN. En algunos pacientes, después de reiniciarse el tratamiento se observó la reaparición del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación causal con la administración del medicamento.

El aumento de los niveles de enzimas hepáticas constituye una reacción adversa muy frecuente del medicamento pero a causa de la gravedad y severidad de los casos notificados recientemente, se ha considerado necesario reforzar y clarificar las recomendaciones establecidas, tanto para llevar a cabo la interrupción del tratamiento como la supervisión del mismo, con el fin de minimizar el riesgo de DILI.

Se deberán controlar los niveles de bilirrubina junto con los de transaminasas. Las pruebas de función hepática se deberán realizar de forma periódica hasta que hayan transcurrido 2 meses desde la interrupción del tratamiento con fingolimod. En el caso que se presenten síntomas sugestivos de disfunción hepática y si se confirma daño hepático significativo, se deberá

interrumpir el tratamiento con fingolimod. No se deberá reanudar el tratamiento a menos que se pueda establecer una etiología alternativa que justifique los signos y síntomas de daño hepático del paciente.

Se actualizarán tanto la información del producto (ficha técnica y prospecto) como los materiales sobre prevención de riesgos (materiales informativos), incluyendo la Lista de comprobación del médico, con el objeto de reflejar estas nuevas recomendaciones.

### ***Notificación de sospechas de reacciones adversas***

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas asociadas al uso de Gilenya al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente ([http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf)) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Adicionalmente, estas sospechas de reacción adversa se pueden notificar al departamento de farmacovigilancia de Novartis al correo electrónico: [spain.safety@novartis.com](mailto:spain.safety@novartis.com) y al teléfono: 900 35 30 36.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

### ***Punto de contacto en la Compañía***

Si tiene alguna pregunta o desea obtener información adicional sobre esta comunicación puede ponerse en contacto con:

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Country Patient Safety  
Tel.: 900 35 30 36  
Correo electrónico: [spain.safety@novartis.com](mailto:spain.safety@novartis.com)

Atentamente,

**Guadalupe Martínez**  
Directora Médica  
Novartis Farmacéutica, S.A.

**Alberto Duque**  
Jefe de Farmacovigilancia  
Novartis Farmacéutica, S.A.