

Les Direct Healthcare Professional Communications (DHPC) sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains médicaments ainsi que des mesures ou des recommandations pour limiter ces risques. Le but de ce type de communication est d'informer au mieux les professionnels de la santé afin d'améliorer la sécurité d'emploi dans le cadre du bon usage des médicaments. Avant toute diffusion, les firmes doivent soumettre leur projet de DHPC aux autorités compétentes pour approbation.

Ces DHPC sont spécifiquement destinées aux médecins et aux pharmaciens. Les DHPC étant néanmoins accessibles au public, nous demandons aux patients qui auraient des questions après avoir lu ces informations de consulter leur médecin ou leur pharmacien.

Vilvoorde, date de la poste

Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS

Communication directe aux professionnels de la santé

Gilenya (fingolimod) – Recommandations mises à jour pour minimiser le risque de lésion hépatique d'origine médicamenteuse (DILI « *drug-induced liver injury* »)

Cher professionnel de la santé,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency) et l'agence fédérale des médicaments et de produits de santé (AFMPS), Novartis souhaite vous informer d'importantes mises à jour des informations visant à minimiser le risque de DILI chez les patients traités par le Gilenya.

Résumé

- **Des cas d'insuffisance hépatique aiguë ayant nécessité une transplantation hépatique et de lésion hépatique cliniquement significative ont été rapportés chez des patients traités par le fingolimod.**
- **Les recommandations pour la surveillance de la fonction hépatique et les critères d'arrêt de traitement ont été mis à jour avec des informations supplémentaires visant à minimiser le risque de lésion hépatique d'origine médicamenteuse :**
 - **Des tests de la fonction hépatique, comprenant la bilirubine sérique, doivent être effectués avant le début du traitement et à 1, 3, 6, 9 et 12 mois du traitement, et périodiquement par la suite, jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement par le fingolimod.**
 - **En l'absence de symptômes cliniques, si les transaminases hépatiques sont :**
 - **à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) mais à moins de 5 fois la LSN sans augmentation de la bilirubine sérique, une surveillance plus fréquente, incluant la bilirubine sérique et la phosphatase alcaline (ALP), doit être instaurée.**
 - **à moins 5 fois la LSN ou à au moins 3 fois la LSN associée à une augmentation de la bilirubine sérique, le traitement par le fingolimod doit être arrêté. Si les taux sériques reviennent à la normale, le traitement par le fingolimod peut être redémarré sur la base d'une évaluation approfondie de la balance bénéfice-risque pour les patients.**
 - **En présence de symptômes cliniques évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique :**
 - **Les enzymes hépatiques et la bilirubine doivent être contrôlés rapidement et le fingolimod arrêté si une atteinte hépatique significative est confirmée.**

Informations générales

Gilenya est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients adultes et pédiatriques âgés de 10 ans et plus suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement voir les rubriques 4.4 et 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit).
- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Suite à la ré évaluation périodique la plus récente des données de sécurité, trois cas d'insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation hépatique ont été rapportés chez des patients traités par le fingolimod, dont un cas laissant supposer une forte relation causale avec le produit. Des cas d'atteintes hépatiques cliniquement significatives ont également été rapportés. Des signes de lésion hépatique, comprenant une élévation marquée des enzymes hépatiques sériques et une élévation de la bilirubine totale, sont survenus dès le dixième jour après la première dose et ont également été rapportés après une utilisation prolongée.

Au cours du développement clinique, 8,0 % des patients adultes traités par le fingolimod 0,5 mg ont présenté une élévation des ALAT (alanine aminotransférase) au moins égale à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et des élévations à 5 fois la LSN ont été observées chez 1,8 % des patients traités par le fingolimod. Le fingolimod a été arrêté en cas d'élévation supérieure à 5 fois la LSN, l'élévation des transaminases hépatiques est réapparue à la reprise du traitement chez certains patients, ce qui corrobore une relation causale avec le fingolimod.

L'élévation des enzymes hépatiques est un effet indésirable très fréquent du produit, mais en raison de la gravité et de la sévérité des cas rapportés récemment, les recommandations d'arrêt du traitement et de surveillance ont été renforcées et clarifiées afin de minimiser le risque de lésion hépatique d'origine médicamenteuse. La bilirubine doit être contrôlée conjointement avec les transaminases hépatiques et les tests de la fonction hépatique doivent être effectués régulièrement, et ce, jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement par le fingolimod. En cas de symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique, le fingolimod doit être arrêté si une atteinte hépatique significative est confirmée, et le traitement ne peut pas être repris, à moins qu'une étiologie alternative plausible des signes et symptômes de lésion hépatique ne puisse être établie.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice, de même que le matériel éducatif du Gilenya, incluant une check liste pour les prescripteurs seront mis à jour afin de refléter ces nouvelles recommandations.

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de fingolimod à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifierunefetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS, www.afmps.be. La fiche jaune papier peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – division Vigilance – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou par email à l'adresse adr@afmps.be:

Les effets indésirables liés à l'utilisation de fingolimod peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Novartis Pharma SA, par tél. au 0800 94 368, par fax au +32 2 246 17 00 par e-mail à drug.safety_belgium@novartis.com

▼ Gilenya fait l'objet d'une surveillance supplémentaire pour permettre l'identification rapide de nouvelles informations de sécurité. Les professionnels de santé sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté.

Demande d'informations complémentaires

Pour toutes questions ou informations complémentaires, vous pouvez contacter Novartis Pharma SA, Département Médical, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde ou par téléphone au +32 2 246 16 11.

Cordialement,



Joachim Vandepitte
Responsable de la pharmacovigilance