



23.11.2017

Einschränkungen für die Anwendung von Zinbryta® (Daclizumab) angesichts des Risikos einer fulminanten Leberinsuffizienz

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Absprache mit der Europäischen Arzneimittelagentur EMA und der zuständigen Bundesoberbehörde, dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (Paul-Ehrlich-Institut, PEI) möchte Biogen Sie über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- Die Behandlung mit Daclizumab kann zu einer nicht vorhersagbaren und potenziell tödlich verlaufenden immunvermittelten Leberschädigung führen.
- Zinbryta® (Daclizumab) soll nur angewendet werden zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS, relapsing multiple sclerosis) bei erwachsenen Patienten, die auf mindestens zwei krankheitsmodifizierende Therapien (DMT, disease modifying therapy) nicht ausreichend angesprochen haben und bei denen eine Behandlung mit jeder anderen DMT kontraindiziert oder aus anderen Gründen ungeeignet ist.
- Die Serumtransaminasen- und Bilirubin-Werte der Patienten sollen so zeitnah als möglich vor jeder Behandlung kontrolliert werden, sowohl während der Therapie als auch für bis zu 6 Monate nach der letzten Daclizumab-Dosis.
- Ein Absetzen der Behandlung wird bei Patienten empfohlen, deren ALT- oder AST-Werte auf das >3-Fache der Normalwert-Obergrenze (ULN, upper limit of normal) angestiegen sind, unabhängig von den Bilirubin-Werten.
- Die Patienten sollen über das Risiko einer Leberschädigung und über die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung der Leberfunktion aufgeklärt werden. Sie sollen vor Behandlungsbeginn auf die Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung hingewiesen werden.
- Allen Patienten soll ein Bestätigungsformular vorgelegt werden, einschließlich der Patienten, die bereits mit diesem Arzneimittel behandelt werden.

Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken

Es liegen Berichte über mehrere Fälle von schwerwiegender Leberschädigung vor, einschließlich immunvermittelter Hepatitis und fulminant verlaufener Leberschädigung, die trotz Einhaltung der empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung und monatlicher Überwachung der Leberfunktion auftraten. In klinischen Studien wurden bei 1,7 % der Patienten schwerwiegende Reaktionen, einschließlich Autoimmunhepatitis, Hepatitis und Ikterus, beobachtet.

Die EMA kam nach ihrer Untersuchung zu dem Schluss, dass die Behandlung mit Daclizumab mit einem nicht vorhersagbaren und potenziell tödlich verlaufenden immunvermittelten Risiko für eine Leberschädigung einhergeht. Sie kann jederzeit während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der letzten Daclizumab-Dosis auftreten.

Ärzte sollten umgehend bei jedem ihrer Patienten, die gegenwärtig mit diesem Arzneimittel behandelt werden, überprüfen, ob Zinbryta® noch eine geeignete Behandlungsoption darstellt. Ein Absetzen der Behandlung ist bei Patienten zu erwägen, die nicht auf die Behandlung ansprechen oder dem Erfordernis der monatlichen oder noch häufigeren Kontrollen der Leberfunktion nicht folgen. Ferner sollten die Patienten vor Therapiebeginn mit Daclizumab auf Hepatitis B und C untersucht werden. Es wird empfohlen, Patienten mit positivem Testergebnis an einen Facharzt für Lebererkrankungen zu überweisen.

Die Fachinformation (SmPC, Summary of Product Characteristics) von Zinbryta® wurde im Juli 2017 aktualisiert und um vorläufige Vorsichtsmaßnahmen ergänzt. Nach Abschluss der Sicherheitsüberprüfung durch die EMA, die das Risiko einer Leberschädigung eingehender untersuchte, wird nun das Anwendungsgebiet in der Fachinformation eingeschränkt und es werden weitere Sicherheitsinformationen über schwerwiegende Leberschädigungen in die Fachinformation aufgenommen. Die folgenden zuvor veröffentlichten Empfehlungen haben nach wie vor Gültigkeit:

- Daclizumab ist kontraindiziert bei allen Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörung.
- Ein Therapiebeginn wird bei Patienten mit anderen gleichzeitig auftretenden Autoimmunerkrankungen nicht empfohlen, und bei der gleichzeitigen Anwendung von Daclizumab mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und pflanzliche Präparate.
- Patienten sollten angewiesen werden, auf Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung zu achten. Bei Anzeichen oder Symptomen, die auf eine Leberschädigung hindeuten, ist der Patient unverzüglich an einen Hepatologen zu überweisen.
- Ein Therapiebeginn wird bei Patienten mit ALT- oder AST-Werten vom ≥ 2 -Fachen der Normalwert-Obergrenze (ULN) nicht empfohlen.

Schulungsmaterialien werden mit den vorliegenden Empfehlungen aktualisiert. Darüber hinaus ist es unerlässlich, die Patienten in vollem Umfang über die Risiken aufzuklären, bevor die Entscheidung zum Therapiebeginn mit Zinbryta® getroffen wird. Zu diesem Zweck wird ein Bestätigungsformular eingeführt, mit dem sichergestellt werden soll, dass die Patienten ausreichend über die Risiken aufgeklärt worden sind und von ihrem behandelnden Arzt eine Patientenkarte erhalten haben.

Meldeaufruf

Jeder Verdacht einer Nebenwirkung ist zu melden an:
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut (PEI)
Tel.: 06103/77-1011
Fax: 06103/77-1263
E-Mail: Pharmakovigilanz1@pei.de
Online: <https://humanweb.pei.de>

oder

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Tel.: 030/400456-500, Fax: 030/400456-555, E-Mail: Pharmakovigilanz@akdae.de

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen können auch an den pharmazeutischen Unternehmer
Biogen GmbH – Abteilung Arzneimittelsicherheit – per E-Mail (drugsafety-germany@biogen.com)
oder Fax (089/99617-198) berichtet werden.

Ansprechstelle des Unternehmens

Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung des Produkts benötigen, wenden
Sie sich bitte an die Biogen GmbH unter der Tel.: 089/99617-0.

Mit freundlichen Grüßen

Biogen GmbH



ppa. Prof. Dr. med. Andreas Schmitt
Senior Director, Medical Affairs



i.V. Elke Piller
Director, Head of Regulatory Affairs