

11. júla 2017

## **Obmedzenie použitia Zinbryty (daklizumab) s ohľadom na fatálne fulminantné zlyhanie pečene**

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor,

spoločnosť Biogen so súhlasom Európskej agentúry pre lieky (EMA) a Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ŠÚKL), by vás rada informovala o predbežných odporúčaníach pre Zinbrytu (daklizumab), zatiaľ čo prebieha európsky prieskum ohľadom rizika poškodenia pečene.

### ***Súhrn***

Priebežné odporúčania:

- Zinbryta (daklizumab) sa smie používať len na liečbu relapsujúcich foriem sklerózy multiplex (RSM) u dospelých pacientov:
  - s vysokou aktivitou ochorenia napriek dostatočnému a primeranému postupu liečby s aspoň jednou liečbou modifikujúcou ochorenie (disease modifying therapy, DMT) alebo,
  - s rýchlo sa vyvíjajúcou ťažkou relapsujúcou sklerózou multiplex, pre ktorú nie je vhodná liečba inými DMT.
- Daklizumab je teraz kontraindikovaný u pacientov s existujúcim ochorením alebo poškodením pečene.
- Urýchlene zvažte, či je daklizumab naďalej vhodný na liečbu ktoréhokoľvek vášho pacienta, ktorý v súčasnosti užíva tento liek.
- Začatie liečby sa neodporúča u pacientov so súbežným autoimunitným ochorením a je potrebné zachovať opatrnosť pri súčasnom podaní daklizumabu s inými hepatotoxickými liekmi a rastlinnými výživovými doplnkami.
- U pacientov je potrebné sledovať hladiny transamináz a bilirubínu v sére tak často, ako je to klinicky indikované (najmenej jedenkrát mesačne) a to v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po poslednej dávke daklizumabu.
- U všetkých pacientov sledujte prejavy a príznaky poškodenia pečene a poučte svojich pacientov, čo si majú všimnúť. V prípade prejavov a príznakov, ktoré poukazujú na poškodenie pečene, má byť pacient urýchlene odoslaný k hepatológovi.
- Ak nedošlo k primeranej odpovedi na liečbu, zvažte ukončenie liečby.

### **Základné informácie o bezpečnostných rizikách**

Tieto odporúčania sú vydané ako priebežné opatrenia, zatiaľ čo EMA reviduje liek Zinbryta (daklizumab), ktorý je indikovaný na liečbu relapsujúcich foriem sklerózy multiplex (RSM) u dospelých pacientov. Prieskum bol iniciovaný po fatálnom prípade fulminantného zlyhania pečene u pacientky liečenej Zinbrytou v prebiehajúcej observačnej štúdií. Tento prípad nastal napriek dodržaniu odporúčaných opatrení na minimalizáciu rizík, vrátane sledovania funkcie pečene. Navyše boli hlásené ďalšie prípady závažného poškodenia pečene.

Riziko poškodenia pečene pri liečbe daklizumabom bolo známe už pri jeho schválení v Európskej únii v júli 2016 a boli prijaté viaceré opatrenia na zvládnutie tohto rizika vrátane poskytnutia vzdelávacích materiálov pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov o spôsobe prevencie alebo zmiernenia poškodenia pečene.

Ďalšie podrobnosti o pozorovanom prípade fulminantného zlyhania pečene:

U pacientky bola diagnostikovaná skleróza multiplex (SM) a v tom istom mesiaci sa začala liečba daklizumabom. Testy na sledovanie funkcie pečene sa uskutočnili v súlade s odporúčaniami v Súhrne charakteristických vlastností (SmPC) a boli v rozmedzí normy 6 dní pred podaním štvrtej/poslednej dávky daklizumabu. Dvadsaťpäť dní po poslednej dávke sa pacientka cítila zle, mala nevoľnosť a vracala. O dva dni neskôr sa u pacientky objavila závažná žltacka a tri dni potom sa diagnostikovalo akútne zlyhanie pečene. Ďalší deň pacientka podstúpila transplantáciu pečene a približne o týždeň neskôr zomrela.

Stojí za pozornosť, že 2,5 týždňa pred začatím liečby daklizumabom boli hladiny transamináz zvýšené na ~2x hornej hranice normy (ULN) (ALT = 1,4  $\mu$ kat/l = 84,8 U/l a AST = 0,7  $\mu$ kat/l = 42,2 U/l). Pred začatím liečby daklizumabom sa ale hodnoty transamináz a bilirubínu v sére vrátili do normálu. Pacientka tiež súbežne užívala lieky vrátane tizanidínu (myorelaxans, ktoré tiež nesie riziko zlyhania pečene), perorálnej antikoncepcie a vitamínu D. Navyše pacientka mala v anamnéze Hashimotovu tyreoiditídu.

U pacientov liečených daklizumabom sa vyskytlo zvýšenie transamináz v sére a závažné poškodenie pečene. U 1,7 % pacientov sa pozorovali závažné reakcie, vrátane autoimunitnej hepatitídy, hepatitídy a žltacky.

S ohľadom na tieto obmedzenia indikácie a na kontraindikáciu u pacientov s anamnézou ochorenia alebo poškodenia pečene nemusí byť daklizumab pre všetkých liečených pacientov naďalej vhodným liečebným postupom. Lekári musia urýchlene zvážiť, či je daklizumab stále najvhodnejšou liečbou SM pre konkrétneho pacienta. Podrobné informácie sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností.

EMA naďalej skúma riziko poškodenia pečene v súvislosti s liečbou Zinbrytou; akékoľvek nové pokyny budú urýchlene oznámené.

### **Výzva na hlásenie**

Zdravotnícki pracovníci majú v súlade s národnými požiadavkami hlásiť všetky podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním lieku Zinbryta prostredníctvom národného systému pre spontánne hlásenia na adresu:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv  
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie  
Kvetná 11  
825 08 Bratislava 26  
tel: + 421 2 507 01 206

**Biogen Slovakia s.r.o., Aupark Tower, Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovakia**

IČO: 36 363 146, IČO pre DPH: SK 2022192029, Obch.Reg.Okr. súdu Bratislava I., Odd: Sro, VI.č. 4075/B.

fax: + 421 2 507 01 237

internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>

e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

### **Kontaktné miesto spoločnosti**

Biogen Slovakia s.r.o.

Aupark Tower

Einsteinova 24

851 01 Bratislava

S pozdravom,



MUDr. Dagmar Štefanová

Medicínske oddelenie

Biogen Slovakia s.r.o.

[medinfoslovakia@biogen.com](mailto:medinfoslovakia@biogen.com), [www.biogen.sk](http://www.biogen.sk)

Tel.: 02/32334008

**Biogen Slovakia s.r.o., Aupark Tower, Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovakia**

IČO: 36 363 146, IČO pre DPH: SK 2022192029, Obch.Reg.Okr. súdu Bratislava I., Odd: Sro, VI.č. 4075/B.