

2017-07-17

**Ograniczenie stosowania produktu Zinbryta (daklizumab) w związku z piorunującą niewydolnością wątroby ze skutkiem śmiertelnym**

**Komunikat do fachowego personelu medycznego**

Firma Biogen w porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych chciałaby poinformować o tymczasowych zaleceniach dla produktu Zinbryta (daklizumab), na czas prowadzonej w Europie oceny ryzyka uszkodzenia wątroby.

**Podsumowanie**

Tymczasowe zalecenia:

- Produkt Zinbryta (daklizumab) powinien być stosowany wyłącznie u dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RSM):
  - z bardzo aktywną chorobą pomimo pełnego i odpowiedniego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (ang. Disease Modifying Therapy, DMT) lub
  - z szybko rozwijającą się ciężką, nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których nie można zastosować leczenia innymi DMT.
- Daklizumab jest aktualnie przeciwwskazany u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej chorobą wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby.
- Należy jak najszybciej rozważyć, czy kontynuacja leczenia daklizumabem jest właściwa u prowadzonych przez Pana/Panią Doktor pacjentów, stosujących obecnie ten produkt.
- Nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną. Zaleca się zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania daklizumabu i produktów leczniczych o znanym potencjale hepatotoksycznym, w tym produktów dostępnych bez recepty oraz preparatów ziołowych.
- Należy kontrolować aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny w surowicy przynajmniej raz w miesiącu lub częściej, jeżeli jest to wskazane klinicznie w trakcie leczenia i przez okres do 4 miesięcy od podania ostatniej dawki daklizumabu.
- Należy monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych uszkodzenia wątroby, a także poinformować pacjentów, na jakie objawy mają zwrócić uwagę. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych uszkodzenia wątroby, należy natychmiast skierować pacjenta do hepatologa.
- Należy rozważyć przerwanie terapii daklizumabem, jeżeli nie pojawia się właściwa odpowiedź kliniczna na leczenie.

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Ul. Salsy 2, 02-823 Warszawa  
Tel: +48 22 351 51 00 • Fax: +48 22 351 51 01 • [www.biogen-poland.pl](http://www.biogen-poland.pl)

Spółka zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy  
XII Wydział Krajowego Rejestru Sądowego KRS: 0000368206, NIP: 525-249-09-92, REGON: 142628872  
Kapitał zakładowy: 1 500 000 złotych

### ***Podstawa obawy dotyczącej bezpieczeństwa***

Niniejsze zalecenia są tymczasowym środkiem wydanym na czas oceny przez EMA produktu Zinbryta (daklizumab), który jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RSM). Ocena rozpoczęła się w związku z przypadkiem zgonu z powodu piorunującej niewydolności wątroby u pacjenta leczonego produktem Zinbryta w badaniu obserwacyjnym. Zdarzenie to wystąpiło pomimo zastosowania zaleceń dotyczących minimalizacji ryzyka stosowania, w tym monitorowania czynności wątroby. Ponadto, zgłoszono kolejne przypadki poważnych uszkodzeń wątroby.

Ryzyko wystąpienia uszkodzenia wątroby w związku ze stosowaniem daklizumabu było znane już w momencie zatwierdzenia produktu do stosowania na terenie Unii Europejskiej w 2016 roku i w związku z tym podjęto szereg działań, których celem była kontrola tego ryzyka, włączając w to dostarczanie fachowemu personelowi medycznemu oraz pacjentom materiałów edukacyjnych, opisujących, w jaki sposób zapobiegać lub zmniejszyć ryzyko uszkodzenia wątroby.

Dalsze szczegóły dotyczące stwierdzonego przypadku piorunującej niewydolności wątroby:

U pacjentki rozpoznano stwardnienie rozsiane i w tym samym miesiącu rozpoczęto leczenie daklizumabem. Przeprowadzono badania wątroby zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL i uzyskano prawidłowe wyniki aż do 6 dni przed otrzymaniem czwartej i zarazem ostatniej dawki daklizumabu. Dwadzieścia pięć dni po podaniu ostatniej dawki pacjentka poczuła się źle, wystąpiły nudności i wymioty. Dwa dni później u pacjentki wystąpiła ciężka żółtaczka, a trzy dni później rozpoznano u niej ostrą niewydolność wątroby. Następnego dnia przeprowadzono operację przeszczepu wątroby. Po upływie około tygodnia pacjentka zmarła.

Należy zwrócić uwagę, że 2,5 tygodnia przed rozpoczęciem stosowania daklizumabu aktywność aminotransferaz była zwiększona do ~2x GGN (AlAT=84,8 U/l, AspAT 42,2 U/l). Jednakże, aktywność aminotransferaz oraz stężenie bilirubiny wróciły do normy przed rozpoczęciem stosowania daklizumabu. Pacjentka przyjmowała jednocześnie inne leki, w tym tizanidynę (produkt zwiotczający mięśnie, którego stosowanie również wiąże się z ryzykiem wystąpienia niewydolności wątroby), doustny środek antykoncepcyjny oraz witaminę D. Ponadto, u pacjentki w wywiadzie stwierdzono występowanie choroby Hashimoto.

U pacjentów leczonych daklizumabem występowało zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy oraz ciężkie przypadki uszkodzenia wątroby. Ciężkie reakcje, w tym autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby oraz żółtaczkę, obserwowano u 1,7% pacjentów.

W związku z wprowadzonymi ograniczeniami we wskazaniach oraz dodaniu przeciwwskazań do stosowania u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej chorobą wątroby lub z zaburzeniami czynności wątroby, stosowanie może nie być właściwe u niektórych pacjentów leczonych obecnie daklizumabem. Lekarz powinien niezwłocznie przeprowadzić ponowną ocenę zasadności stosowania daklizumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego dla każdego z pacjentów. Szczegółowe informacje zostały włączone do informacji o produkcie.

EMA prowadzi dalsze badanie ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby związane z leczeniem produktem Zinbryta. Wszelkie nowe informacje będą natychmiast przekazywane.

***Wezwanie do zgłoszeń***

Wszelkie podejrzewane przypadki wystąpienia działań niepożądanych należy zgłaszać do:  
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji  
Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

***Firma i dane kontaktowe***

W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dalszych informacji lub materiałów, prosimy o kontakt:

Biogen Poland Sp. z o.o.  
ul. Salsy 2, 02 – 823 Warszawa tel./faks (22) 351 51 00 / 01

Z poważaniem,



Edyta Fronc-Anusiewicz  
*Head of Medical Department*