



Landeshauptleute
Landessanitätsdirektionen
Österreichische Apothekerkammer
Österreichische Ärztekammer
Landesärztekammern
Anstaltsapotheken d. Universitätskliniken

Datum: 19.06.2017
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Abteilung: Institut LCM / Abteilung: REGA
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Informationen des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über die Aufnahme einer neuen Kontraindikation sowie einstweilige Empfehlungen für die Anwendung von Zinbryta (Daclizumab), während eine europaweite Prüfung des Risikos einer Leberschädigung durchgeführt wird.

Zinbryta 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Zulassungsnummer: EU/1/16/1107/003-004

Zinbryta 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Zulassungsnummer: EU/1/16/1107/001-002

Wirksamer Bestandteil: Daclizumab

Zulassungsinhaber: Biogen

Zinbryta wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) angewendet

Zusammenfassung

Einstweilige Empfehlungen:

- Zinbryta (Daclizumab) soll nur angewendet werden zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (relapsing multiple sclerosis, RMS) bei erwachsenen Patienten mit:
 - hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Disease Modifying Therapy, DMT) oder



- rasch fortschreitender, schwerer schubförmiger Multipler Sklerose, für die eine Behandlung mit anderen DMTs nicht geeignet ist.
- Daclizumab ist jetzt **kontraindiziert** bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörung.
- Bitte überprüfen Sie umgehend für jeden Ihrer Patienten, der derzeit Daclizumab anwendet, ob dieses Arzneimittel weiterhin eine geeignete Behandlung für Ihre Patienten ist.
- Ein Therapiebeginn wird bei Patienten mit anderen gleichzeitig auftretenden Autoimmunerkrankungen nicht empfohlen, und bei der gleichzeitigen Anwendung von Daclizumab und anderen hepatotoxischen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und pflanzliche Präparate.
- Die Serumtransaminase- und Bilirubin-Werte der Patienten müssen so oft kontrolliert werden, wie es klinisch angezeigt ist (mindestens jedoch einmal im Monat), sowohl während der Therapie als auch für bis zu 4 Monate nach der letzten Daclizumab-Dosis.
- Überwachen Sie alle Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung und unterweisen Sie sie darin, worauf sie zu achten haben. Bei Anzeichen oder Symptomen, die auf eine Leberschädigung hindeuten, ist der Patient unverzüglich an einen Hepatologen zu überweisen.
- Wenn kein ausreichendes Ansprechen auf die Therapie erreicht wurde, ist ein Absetzen der Behandlung zu erwägen.

Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken

Diese Empfehlungen sind einstweilige Maßnahmen, während die EMA eine Prüfung des Arzneimittels Zinbryta (Daclizumab) durchführt, das zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei erwachsenen Patienten angewendet wird. Eingeleitet wurde diese Prüfung aufgrund eines Falls von tödlich verlaufener fulminanter Leberinsuffizienz bei einer Patientin, die im Rahmen einer laufenden Beobachtungsstudie mit Zinbryta behandelt wurde. Dieser Fall ereignete sich trotz Einhaltung der empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich Überwachung der Leberfunktion. Außerdem liegen Berichte über weitere Fälle von schwerwiegender Leberschädigung vor.

Das Risiko einer Leberschädigung durch Daclizumab war zum Zeitpunkt der Zulassung des Arzneimittels in der Europäischen Union im Juli 2016 bereits bekannt und es wurden diverse Maßnahmen ergriffen, um dieses Risiko zu kontrollieren, unter anderem durch die Bereitstellung von Schulungsmaterial für Ärzte und Patienten im Hinblick auf die Vermeidung bzw. Eindämmung einer Leberschädigung.

Nähere Einzelheiten zu dem beobachteten Fall von fulminanter Leberinsuffizienz:

Bei der Patientin wurde MS diagnostiziert und noch im gleichen Monat eine Behandlung mit Daclizumab begonnen. Kontrollen der Leberwerte wurden entsprechend den Empfehlungen der Fachinformation durchgeführt und lagen 6 Tage vor Anwendung der vierten/letzten Dosis Daclizumab im Normalbereich. Fünfundzwanzig Tage nach der letzten Dosis erkrankte die Patientin und litt unter Übelkeit und Erbrechen. Zwei Tage später trat ein schwerer Ikterus auf und drei Tage später wurde eine akute Leberinsuffizienz diagnostiziert. Die Patientin unterzog sich am darauffolgenden Tag einer Lebertransplantation und verstarb etwa eine Woche später.



Beachtenswert ist, dass die Transaminase-Werte 2,5 Wochen vor Einleitung der Daclizumab-Therapie um circa das 2-Fache des ULN erhöht waren (ALT=84,8 E/l und AST 42,2 E/l). Vor Einleitung der Daclizumab-Therapie hatten sich die Serumtransaminase- und Bilirubin-Werte wieder normalisiert. Die Patientin nahm auch Begleitmedikamente ein, wie z. B. Tizanidin (ein Muskelrelaxans, das ebenfalls ein Risiko für Leberinsuffizienz birgt), sowie ein orales Kontrazeptivum und Vitamin D. Bei der Patientin trat in der Vergangenheit eine Hashimoto-Thyreoiditis auf.

Bei der Anwendung von Daclizumab sind erhöhte Serum-Transaminasen und schwerwiegende Leberschädigung aufgetreten. Bei 1,7 % der Patienten wurden schwerwiegende Reaktionen, einschließlich Autoimmunhepatitis, Hepatitis und Ikterus, beobachtet.

Angesichts dieser Einschränkung des Anwendungsgebiets und der Kontraindikation bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörung stellt Daclizumab bei manchen Patienten, die gegenwärtig mit diesem Arzneimittel behandelt werden, möglicherweise keine geeignete Behandlungsoption mehr dar. Ärzte müssen umgehend eine Neubewertung vornehmen, ob Daclizumab trotzdem die am besten geeignete MS-Therapie für jeden ihrer Patienten ist.

Fachinformation und Packungsbeilage von Zinbryte werden entsprechend aktualisiert.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Zinbryte dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 19.7.2017

	<p>Dieses Dokument wurde amtssigniert. Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter http://www.basg.gv.at/amtssignatur.</p> <p>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien</p>	
	<p>Signaturwert</p>	<p>fuSTfuu0n1rADpmivTvsbz1h0n5i neIWgt0z/Svialcmknkno2u mGbW2oD5Wdl51SW1/GSPBP G1hc/B51mvdftfBIBCwwnA 2GBbt0msDf/nb0iediWau/G1bcmh 2sBaTI05/Pmsuurbpt1Sk1STgnboeh zeufudfgbpwm2vmfTGbSWicShB</p>