



17.07.2017

**Einschränkungen für die Anwendung von Zinbryta® (Daclizumab) angesichts von fulminanter Leberinsuffizienz mit tödlichem Verlauf**

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 eine einstweilige Empfehlung für die Anwendung von Zinbryta® (Daclizumab) informieren, während eine europäische Überprüfung des Risikos einer Leberschädigung durchgeführt wird.

**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 diesen 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 erklären Sie den Patienten, 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 Überprüfung des Arzneimittels Zinbryta<sup>®</sup> (Daclizumab) durchführt, das zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei erwachsenen Patienten angewendet wird. Eingeleitet wurde diese Überprüfung aufgrund eines Falls von tödlich verlaufener fulminanter Leberinsuffizienz bei einer Patientin, die im Rahmen einer laufenden Beobachtungsstudie mit Zinbryta<sup>®</sup> 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 die Bereitstellung von Schulungsmaterial für Ärzte und Patienten mit Informationen zur Vermeidung bzw. Reduktion 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 Gabe der vierten/letzten Dosis Daclizumab im Normalbereich. Fünfundzwanzig Tage nach der letzten Dosis fühlte sich die Patientin krank und litt unter Übelkeit und Erbrechen. Zwei Tage später trat ein schwerer Ikterus auf und drei Tage später wurde ein akutes Leberversagen diagnostiziert. Die Patientin erhielt am darauffolgenden Tag eine Lebertransplantation und verstarb etwa eine Woche später.

Anzumerken 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 allerdings wieder normalisiert. Die Patientin nahm auch Begleitmedikamente ein, wie z. B. Tizanidin (ein Muskelrelaxans, das ebenfalls ein Risiko für Leberinsuffizienz hat), sowie ein orales Kontrazeptivum und Vitamin D. Bei der Patientin war anamnestisch eine Hashimoto-Thyreoiditis bekannt.

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

Angesichts dieser Indikationseinschränkung 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 bei jedem ihrer Patienten überprüfen, ob Daclizumab trotzdem die am besten geeignete MS-Therapie ist. Ausführliche Informationen finden Sie in der Produktinformation.

Die EMA untersucht das Risiko für eine Leberschädigung in Zusammenhang mit einer Zinbryta®-Therapie weiter und jede neue Empfehlung wird umgehend veröffentlicht.

### ***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](mailto: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](mailto:Pharmakovigilanz@akdae.de)

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen können auch an den pharmazeutischen Unternehmer Biogen GmbH- Abteilung Arzneimittelsicherheit – per E-Mail ([drugsafety-germany@biogen.com](mailto: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 Tel.: 089/99617-0.

Mit freundlichen Grüßen

Biogen GmbH



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



i.V. Dr. med. Christine Wettmarshausen  
Associate Director, Head of Drug Safety