

08/01/2018  
EMA/10300/2018

## EMA schließt Überprüfung von Zinbryta ab und bestätigt weitere Beschränkungen, um das Risiko einer Leberschädigung zu reduzieren

Zinbryta soll bei einer eingeschränkten Patientengruppe mit engmaschiger Überwachung der Leber angewendet werden

Am 9. November 2017 schloss die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ihre Überprüfung des Arzneimittels Zinbryta (Daclizumab) gegen Multiple Sklerose ab und bestätigte weitere Beschränkungen zur Reduzierung des Risikos einer schweren Leberschädigung.

Bei der Überprüfung wurde festgestellt, dass während der Behandlung mit Zinbryta und bis zu 6 Monate nach Absetzen der Behandlung eine unvorhersehbare und potenziell tödliche immunvermittelte Leberschädigungen auftreten kann. In klinischen Prüfungen trat bei 1,7 % der mit Zinbryta behandelten Patienten eine schwere Leberschädigung auf.

Zinbryta sollte nun ausschließlich bei Patienten angewendet werden, die auf mindestens zwei krankheitsmodifizierende Therapien (DMT) nur unzureichend ansprachen und die mit keinen anderen DMT behandelt werden können. Detailinformationen zu den Empfehlungen für Patienten und Angehörige der Heilberufe sind nachstehend angegeben.

Die Überprüfung der Auswirkungen von Zinbryta auf die Leber wurde vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA durchgeführt, der im Oktober 2017 [Empfehlungen](#) herausgab. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) nahm anschließend das abschließende Gutachten der EMA an, das an die Europäische Kommission übermittelt wurde, damit diese eine rechtlich bindende Entscheidung fällt.

### Informationen für Patienten

- Zinbryta kann bei manchen Patienten schwerwiegende und lebensbedrohliche Leberprobleme hervorrufen.
- Aufgrund dieses Risikos wird Zinbryta ab jetzt nur noch Patienten gegeben, die mindestens zwei andere krankheitsmodifizierende Therapien ausprobiert haben und mit keinen anderen derartigen Therapien behandelt werden können.
- Wenn Sie derzeit mit Zinbryta behandelt werden, wird Ihr Arzt prüfen, ob Sie Ihre Behandlung fortsetzen oder auf eine alternative Behandlung umgestellt werden sollten.



- Ihr Arzt wird Ihre Leber während der Behandlung mit Zinbryta und nach Absetzen der Behandlung bis zu 6 Monate lang regelmäßig (mithilfe eines Bluttests) untersuchen. Wenn Sie Ihre Leber nicht gemäß den Anforderungen untersuchen lassen, kann es sein, dass Ihnen das Arzneimittel nicht weiter verschrieben wird.
- Kontaktieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn bei Ihnen Anzeichen und Symptome für Leberprobleme auftreten, wie z. B. Übelkeit mit ungeklärter Ursache, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gelbfärbung der Haut oder Augen und dunkler Urin. Ihr Doktor kann Ihre Behandlung abbrechen und Sie an einen Leberspezialisten überweisen.
- Informieren Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel, die Sie einnehmen, einschließlich rezeptfreier Arzneimittel und pflanzlicher Nahrungsergänzungsmittel, da diese Auswirkungen auf die Leber haben können.
- Man wird Ihnen ein Formular zum Ausfüllen aushändigen, auf dem Sie bestätigen müssen, dass Sie sich der Risiken für die Leber und der Notwendigkeit regelmäßiger Untersuchungen bewusst sind.

#### **Informationen für Angehörige der Heilberufe**

- Zinbryta kann unvorhersehbare und potenziell tödliche immunvermittelte Leberschädigungen verursachen. Es wurde über mehrere Fälle schwerer Leberschädigungen, einschließlich immunvermittelter Hepatitis und fulminanter Leberschädigung, berichtet.
- In klinischen Prüfungen trat bei 1,7 % der mit Zinbryta behandelten Patienten eine schwere Reaktion der Leber auf, wie z. B. Autoimmunhepatitis, Hepatitis und Ikterus.
- Angesichts der Risiken wird die Indikation für Zinbryta auf erwachsene Patienten mit schubförmig verlaufenden Formen der Multiplen Sklerose beschränkt, die auf mindestens zwei krankheitsmodifizierende Therapien (DMT) unzureichend angesprochen haben und bei denen eine Behandlung mit einer anderen DMT kontraindiziert oder anderweitig ungeeignet ist.
- Darüber hinaus wird Angehörigen der Heilberufe geraten, die folgenden Maßnahmen anzuwenden, um die Risiken zu minimieren:
  - Überprüfen Sie alle Patienten, die aktuell Zinbryta erhalten, um zu beurteilen, ob das Arzneimittel für sie weiterhin geeignet ist.
  - Überwachen Sie die Transaminasen- und Bilirubinkonzentrationen im Serum der Patienten mindestens einmal monatlich und so kurz wie möglich vor jeder Verabreichung sowie bis zu 6 Monate lang nach Absetzen der Behandlung.
  - Verschreiben Sie Zinbryta nicht für Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz, da das Arzneimittel bei diesen Patienten kontraindiziert ist.
  - Führen Sie bei neuen Patienten vor Beginn der Behandlung ein Screening auf eine Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion durch und überweisen Sie Patienten mit positivem Testergebnis an einen Leberspezialisten.
  - Es wird empfohlen, die Behandlung bei neuen Patienten mit ALT- bzw. AST-Konzentrationen, die dem 2-Fachen der oberen Normgrenze (*upper limit of normal*, ULN) entsprechen oder sogar darüber liegen, sowie bei Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen als Multiple Sklerose nicht einzuleiten.
  - Es wird empfohlen, die Behandlung bei Patienten mit ALT- bzw. AST-Konzentrationen, die über dem 3-Fachen der ULN liegen, unabhängig von den Bilirubinkonzentrationen, abzusetzen.

- Überweisen Sie Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Leberschädigung umgehend an einen Spezialisten.
  - Ziehen Sie das Absetzen von Zinbryta in Erwägung, wenn kein ausreichendes Ansprechen auf die Behandlung erreicht wird oder der Patient der Anforderung, die geplanten Leberfunktionstests durchführen zu lassen, nicht nachkommt.
  - Lassen Sie Vorsicht walten bei Patienten, die andere Arzneimittel mit bekanntem hepatotoxischem Potenzial, einschließlich rezeptfreier Arzneimittel und pflanzlicher Nahrungsergänzungsmittel, einnehmen.
  - Informieren Sie Patienten über die Risiken einer Leberschädigung, wie diese zu erkennen ist und über die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung. Es wird ein Bestätigungsformular für Patienten zur Verfügung gestellt, um zu bestätigen, dass Patienten das Risiko verstanden haben.
- Diese Empfehlungen aktualisieren die im Juli 2017 eingeführten vorläufigen Maßnahmen, die Angehörigen der Heilberufe in der EU direkt mitgeteilt wurden. Es wird eine neue schriftliche Mitteilung an Angehörige der Heilberufe mit den aktualisierten Empfehlungen übermittelt.

---

### Weitere Informationen über das Arzneimittel

Zinbryta ist ein Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Erwachsener mit schubförmig verlaufenden Formen der Multiplen Sklerose. Die Multiple Sklerose ist eine Erkrankung, bei der die schützende Hülle um die Nervenzellen im Gehirn und im Rückenmark durch eine Entzündung beschädigt wird. „Schubförmig“ bedeutet, dass der Patient neurologische Symptome in Schüben erleidet.

Zinbryta ist als Injektionslösung in Fertigpens und Fertigspritzen erhältlich. Es wird einmal monatlich unter die Haut injiziert.

Zinbryta enthält den Wirkstoff Daclizumab und wurde im Juli 2016 in der EU zugelassen. Weitere Informationen können Sie der [speziell für dieses Arzneimittel eingerichteten Seite](#) auf der Website der EMA entnehmen.

### Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung von Zinbryta wurde am 9. Juni 2017 auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß [Artikel 20 der Verordnung \(EG\) Nr. 726/2004](#) eingeleitet.

Die Überprüfung der Daten erfolgte durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), dem für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss der EMA, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Die Empfehlungen des PRAC wurden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist, weitergeleitet; der CHMP nahm das Gutachten der Agentur an.

Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die am 08/01/2018 eine endgültige, in allen EU-Mitgliedstaaten rechtlich bindende Entscheidung fällte.