

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στις 7 Ιουνίου 2017 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή πληροφορήθηκε για θανατηφόρο κρούσμα κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας σε ασθενή ο οποίος λάμβανε δακλιζουμάμπη στο πλαίσιο μιας μελέτης παρατήρησης που ήταν σε εξέλιξη, παρά το γεγονός ότι η ηπατική του λειτουργία του εξεταζόταν σε μηνιαία βάση σύμφωνα με τις συστάσεις που περιλαμβάνονταν στις πληροφορίες του προϊόντος. Επιπλέον, αναφέρθηκαν 4 περιστατικά σοβαρής ηπατικής βλάβης από κλινικές δοκιμές στην πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Οι αυξημένες τρανσαμινάσες και η σοβαρή ηπατική βλάβη είναι γνωστοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπευτική αγωγή με Zinbryta (δακλιζουμάμπη) και, για τον λόγο αυτό, όταν χορηγήθηκε η αρχική άδεια κυκλοφορίας εφαρμόστηκαν πολλά μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της μηνιαίας παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας. Ωστόσο, λόγω της σοβαρότητας των αντιδράσεων που αναφέρθηκαν, οι οποίες σε μία περίπτωση οδήγησαν σε θάνατο παρά την τήρηση των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή έκρινε ότι τόσο οι επιπτώσεις από τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης όσον αφορά τη σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος όσο και η επάρκεια των σχετικών μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου πρέπει να αναθεωρηθούν.

Ως εκ τούτου, στις 9 Ιουνίου 2017 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ενεργοποίησε τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) να αξιολογήσει τις επιπτώσεις των παραπάνω ανησυχιών ως προς τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Zinbryta (δακλιζουμάμπη) και να εκδώσει σύσταση αναφορικά με το εάν η άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Το Zinbryta (δακλιζουμάμπη) είναι φαρμακευτικό προϊόν που έχει εγκριθεί σε κεντρικό επίπεδο. Κατά την έναρξη της παρούσας αναθεώρησης, το φάρμακο κρίθηκε ενδεδειγμένο για ενήλικες ασθενείς προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι υποτροπιάζουσες μορφές της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Η PRAC εξέτασε όλα τα δεδομένα που υπέβαλε ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) σχετικά με περιστατικά ηπατικής βλάβης που εμφανίστηκαν μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένου ενός πρόσφατου θανατηφόρου κρούσματος κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας, καθώς και τα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που προέκυψαν από κλινικές δοκιμές με δακλιζουμάμπη, σε σχέση με τον συνολικό κίνδυνο εκδήλωσης ηπατικής βλάβης που εγκυμονεί η δακλιζουμάμπη. Η PRAC εξέτασε επίσης τις απόψεις που εξέφρασαν οι εμπειρογνώμονες των οποίων ζητήθηκε η συμβουλή στο πλαίσιο της διαδικασίας (επιστημονική συμβουλευτική ομάδα (SAG) για τη νευρολογία).

Η αποτελεσματικότητα της δακλιζουμάμπης αποδείχτηκε σε δύο κρίσιμες μελέτες στις οποίες συμμετείχαν άτομα με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας και οι οποίες οδήγησαν στην ένδειξη της σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας. Αποτελέσματα από αμφότερες τις μελέτες κατέδειξαν κλινικά ουσιώδεις και στατιστικά σημαντικές μειώσεις στο ποσοστό υποτροπής, το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας σε κάθε μελέτη. Η θεραπεία με δακλιζουμάμπη είχε επίσης ως αποτέλεσμα να επιβραδυνθεί σημαντικά από κλινική άποψη η συσσώρευση νευρολογικής αναπηρίας σύμφωνα με δείκτες μέτρησης που βασίστηκαν σε ιατρικές εκτιμήσεις και αναφορές των ασθενών. Τα κλινικά αυτά αποτελέσματα ενισχύθηκαν και από τις σταθερές και σημαντικές επιπτώσεις της θεραπείας, καθώς στο πλαίσιο της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI) του εγκεφάλου μειώθηκαν όλες οι βασικές παράμετροι της δραστηριότητας της οξείας και χρόνιας φλεγμονώδους και καταστροφικής νόσου του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η εξέταση της υποομάδας ασθενών των συγκεκριμένων μελετών, αν και εμφάνισε αρκετές αδυναμίες,

δεν κατέδειξε σημαντικές διαφορές από στατιστική άποψη όσον αφορά βασικές παραμέτρους αποτελεσματικότητας μεταξύ των ασθενών που πάσχουν από σκλήρυνση κατά πλάκας και εμφανίζουν υψηλή δραστηριότητα της νόσου, αφενός, και των ασθενών που εμφανίζουν χαμηλή δραστηριότητα της νόσου, αφετέρου.

Η PRAC συμπέρανε ότι η δακλιζουμάμπη συνδέεται με δυνητικά θανατηφόρο κίνδυνο εκδήλωσης μεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό ηπατικής βλάβης. Δεν κατέστη δυνατό να προσδιορισθεί χρονικό διάστημα εντός του οποίου ο κίνδυνος μπορεί να είναι υψηλότερος ενώ περιστατικά ηπατικής βλάβης εμφανίστηκαν σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 6 μήνες μετά την τελευταία δόση δακλιζουμάμπης. Η PRAC και η SAG δεν προσδιόρισαν παράγοντες κινδύνου ή πρόβλεψης που μπορεί να συμβάλουν στην εμφάνιση ηπατικής βλάβης όπως συννοσηρότητες, σχέση με τη δόση, χρόνος, γενετικοί ή βιοχημικοί δείκτες. Γενικά, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα, η εμφάνιση ηπατικής βλάβης που προκαλείται από τη δακλιζουμάμπη δεν θεωρείται προβλέψιμη.

Η εμφάνιση θανατηφόρου κρούσματος κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας, παρά την τήρηση των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που εφαρμόστηκαν πριν από αυτήν τη διαδικασία, συμπεριλαμβανομένης της μηνιαίας παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας, ήταν ιδιαίτερως ανησυχητική. Συνεπώς, η PRAC θεώρησε ότι τα μέτρα που ελήφθησαν πέραν αυτών που εφαρμόστηκαν στο πλαίσιο των προσωρινών μέτρων ήταν αιτιολογημένα τόσο για την ελαχιστοποίηση του εν λόγω κινδύνου όσο και για τον περιορισμό της χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος λόγω της μη προβλέψιμης και δυνητικά θανατηφόρου φύσης του.

Λαμβάνοντας υπόψη τα πορίσματα της SAG σύμφωνα με τα οποία το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να περιοριστεί και να χρησιμοποιείται μόνο από ασθενείς που δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με άλλες τροποποιητικές της νόσου θεραπείες (DMT), η PRAC έκρινε ότι ο προσδιορισμός υποομάδων εντός του πληθυσμού-στόχου (δηλ. με εξαιρετικά ενεργή νόσο και με ταχέως εξελισσόμενη βαριάς μορφής νόσο) δεν ήταν επιβεβλημένος και ότι ο περιορισμός της χρήσης θα ίσχυε για όλους τους ασθενείς με RMS που δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με άλλες DMT. Ως εκ τούτου, η PRAC εισηγήθηκε τον περιορισμό της ένδειξης της δακλιζουμάμπης στη θεραπεία ενήλικων ασθενών με RMS που εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον δύο DMT και για τους οποίους η αγωγή με άλλη DMT αντενδείκνυται ή θεωρείται οπωσδήποτε ακατάλληλη.

Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη κλινικών δεδομένων από ασθενείς με προϋπάρχουσες σημαντικές ηπατικές νόσους καθώς αυτοί αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές, τη σοβαρότητα της ηπατικής ανεπιθύμητης ενέργειας και τις αυξημένες πιθανότητες που έχουν οι ασθενείς με βασική ηπατική νόσο να εμφανίσουν επιδείνωση της ηπατικής δυσλειτουργίας, η PRAC έκρινε ότι η δακλιζουμάμπη θα πρέπει να αντενδείκνυται για όλους τους ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή ηπατική δυσλειτουργία.

Επισημάνθηκε επίσης ότι στο πρόσφατο θανατηφόρο περιστατικό καθώς και σε ένα από τα κριθέντα περιστατικά αναφέρθηκε αυτοάνοση θυροειδίτιδα. Λαμβάνοντας υπόψη ότι σε κλινικές δοκιμές έχουν αναφερθεί μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό παθήσεις και αυτοάνοσες παθήσεις, ότι η επίδραση της δακλιζουμάμπης σε άλλες αυτοάνοσες διαταραχές και ο ρόλος των εν λόγω διαταραχών στην επαγόμενη από τη δακλιζουμάμπη ηπατική βλάβη είναι άγνωστος, όπως επισημάνθηκε και από τη SAG, η PRAC έκρινε ότι η θεραπεία με δακλιζουμάμπη δεν θα πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό ταυτόχρονων αυτοάνοσων παθήσεων, με εξαίρεση τη σκλήρυνση κατά πλάκας.

Δεδομένου ότι μετά την εξέταση ενδείξεων, συμπτωμάτων και εργαστηριακών τιμών εντοπίστηκαν περιστατικά ηπατικής βλάβης, τα επίπεδα τρανσαμινασών και ολικής χολερυθρίνης στον ορό των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον μηνιαίως και, αν είναι δυνατό, πριν από κάθε χορήγηση, αλλά και πιο συχνά εφόσον αυτό ενδείκνυται κλινικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Καθώς μάλιστα αποδείχθηκε ότι ο κίνδυνος επιμένει για έως και έξι μήνες μετά την τελευταία δόση δακλιζουμάμπης, αυτή η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται για την ίδια περίοδο μετά το

τέλος της θεραπείας. Παρόλο που αναγνωρίστηκε ότι αυτό το μέτρο δεν έχει αξία πρόβλεψης για τον κίνδυνο εκδήλωσης βαριάς και δυνητικά θανατηφόρου ηπατικής βλάβης, η SAG έκρινε ότι, ως προληπτικό μέτρο, θα πρέπει να συνιστάται διακοπή της θεραπείας όταν τα επίπεδα ALT ή AST των ασθενών φτάνουν σε τιμή υπερτριπλάσια από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους. Αυτή η άποψη υποστηρίχθηκε από την PRAC, η οποία εισηγήθηκε την εφαρμογή αυτού του αυστηρότερου κριτηρίου διακοπής της θεραπείας ανεξάρτητα από τα επίπεδα χολερυθρίνης. Πέραν της εργαστηριακής παρακολούθησης, κρίθηκε σημαντικό από τη SAG και την PRAC οι ασθενείς να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης και να γνωρίζουν τις ενδείξεις και τα συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει ενδείξεις ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη θα πρέπει να παραπέμπεται αμέσως σε ηπατολόγο. Θα πρέπει επίσης να εξηγείται στους ασθενείς η σημασία της τήρησης της περιοδικής παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας. Για να διευκολυνθεί η συζήτηση μεταξύ ιατρών και ασθενών σχετικά με το συγκεκριμένο θέμα, καθώς και για να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς κατανοούν τις πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο, ύστερα από την άποψη που διατυπώθηκε από τη SAG, η PRAC ζήτησε να καθιερωθεί βεβαίωση ενημέρωσης. Η βεβαίωση ενημέρωσης πρέπει να παρέχεται από τους ιατρούς σε όλους τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που τη δεδομένη χρονική περίοδο λαμβάνουν θεραπεία. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας εάν δεν έχει επιτευχθεί επαρκής ανταπόκριση ή αν ο ασθενής δεν συμμορφώνεται με την απαίτηση περί προγραμματισμένης παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας.

Βάσει των περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων, τυχόν συνεργιστικές ηπατοτοξικές επιδράσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονες ηπατοτοξικές φαρμακευτικές αγωγές για την ηπατική βλάβη που προκαλείται από τη δακλιζουμάμπη δεν μπορούν να αποσαφηνιστούν πλήρως. Κατά πάσα πιθανότητα, η δακλιζουμάμπη δεν θα μεταβολίζεται από το ήπαρ και οι εμπειρογνώμονες επισήμαναν ότι θα ήταν ανέφικτο να αποκλειστούν τελείως τα ηπατοτοξικά φάρμακα από την κλινική διαχείριση ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας. Ως εκ τούτου, η PRAC συμπέρανε ότι θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με τη δακλιζουμάμπη.

Οι ασθενείς με ιό της ηπατίτιδας C (HCV) ή ιό της ηπατίτιδας B (HBV) αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές και δεν τεκμηριώθηκε συσχέτιση ανάμεσα σε προϋπάρχουσες λοιμώξεις που προκλήθηκαν από τους συγκεκριμένους ιούς και της ηπατικής βλάβης που έχει προκληθεί από τη δακλιζουμάμπη. Λόγω της αβεβαιότητας που επικρατεί σχετικά με τον ακριβή μηχανισμό δράσης της μεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό ηπατικής βλάβης και καθώς ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας B με τη δακλιζουμάμπη δεν έχει χαρακτηριστεί, η PRAC συνέστησε τον έλεγχο των ασθενών για τους συγκεκριμένους ιούς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Στους ασθενείς που βρίσκονται θετικοί θα πρέπει να συνιστάται η συζήτηση με ιατρούς που είναι έμπειροι στη θεραπεία αυτών των παθήσεων.

Στις πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να προστεθούν ως ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου η αυτοάνοση ηπατίτιδα και η κεραυνοβόλος ηπατίτιδα ενώ η συχνότητα εμφάνισης θα πρέπει να χαρακτηριστεί «συχνή» και «μη γνωστή» αντίστοιχα. Επιπλέον, η συχνότητα αυξημένων τιμών τρανσαμινασών και δοκιμών μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να επικαιροποιηθεί σε «πολύ συχνή». Η περιγραφή της ηπατικής βλάβης στις πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να επικαιροποιηθεί σύμφωνα με τις τρέχουσες πληροφορίες.

Τέλος, το όριο αύξησης των τρανσαμινασών για ασθενείς που δεν περιλαμβάνονται στις κλινικές δοκιμές και για τους οποίους, επομένως, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να διορθωθεί: από υπερδιπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου θα πρέπει να διορθωθεί σε υπερδιπλάσιο ή ίσο με το διπλάσιο αυτού του ανώτερου φυσιολογικού ορίου.

Η PRAC συμπέρανε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου παρέμεινε θετική, υπό τον όρο ότι το Zinbryta χρησιμοποιείται μόνο για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσες μορφές σκλήρυνσης κατά πλάκας (RMS), οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε τουλάχιστον δύο τροποποιητικές της

νόσου θεραπείες (DMT) και για τους οποίους η αγωγή με άλλη DMT αντενδείκνυται ή θεωρείται οπωσδήποτε ακατάλληλη, καθώς και υπό τον όρο ότι θα ενσωματωθούν οι αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου σοβαρής ηπατικής βλάβης. Το υπάρχον εκπαιδευτικό υλικό θα πρέπει επίσης να επικαιροποιηθεί με τις εν λόγω συστάσεις ενώ θα πρέπει να προστεθεί και μια βεβαίωση ενημέρωσης.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου

Εκτιμώντας ότι,

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου έλαβε υπόψη της τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για το Zinbryta (δακλιζουμάμνη).
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που παρασχέθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για τα περιστατικά σοβαρής ηπατικής βλάβης που αναφέρθηκαν μετά την αρχική άδεια κυκλοφορίας καθώς και δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από κλινικές δοκιμές, σε σχέση με τον συνολικό κίνδυνο ηπατικής βλάβης από δακλιζουμάμνη. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου έλαβε επίσης υπόψη τις απόψεις που διατυπώθηκαν από την επιστημονική συμβουλευτική ομάδα για τη νευρολογία.
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου συμπέρανε ότι η δακλιζουμάμνη συνδέεται, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά το τέλος της θεραπείας, με απρόβλεπτο και δυνητικά θανατηφόρο κίνδυνο εκδήλωσης μεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό ηπατικής βλάβης. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου επισήμανε ότι εμφανίστηκε θανατηφόρο περιστατικό παρά τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που είχαν ήδη εφαρμοστεί, συμπεριλαμβανομένης της μηνιαίας παρακολούθησης του ήπατος. Ως εκ τούτου, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε ότι απαιτούνται περαιτέρω μέτρα για την ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του περιορισμού της χρήσης του προϊόντος σε καταστάσεις στις οποίες δεν θεωρούνται κατάλληλες άλλες θεραπευτικές επιλογές.
- Συνεπώς, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου πρότεινε η ένδειξη της δακλιζουμάμνης να περιοριστεί αποκλειστικά και μόνο στη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσες μορφές σκλήρυνσης κατά πλάκας (RMS) οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε τουλάχιστον δύο τροποποιητικές της νόσου θεραπείες (DMT) και για τους οποίους η αγωγή με άλλη DMT αντενδείκνυται ή θεωρείται οπωσδήποτε ακατάλληλη. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου θεωρεί επίσης ότι δακλιζουμάμνη πρέπει να αντενδείκνυται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή δυσλειτουργία.
- Επιπλέον, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου συνέστησε την ενίσχυση των υφιστάμενων προειδοποιήσεων ώστε να λαμβάνεται υπόψη ότι οι λειτουργίες του ήπατος, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων χολερυθρίνης, όλων των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον μηνιαίως, κοντά σε κάθε χορήγηση δακλιζουμάμνης, και για έξι μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Η Επιτροπή συνέστησε επίσης την εφαρμογή αυστηρότερων κριτηρίων διακοπής της θεραπείας σε περίπτωση που αυξηθούν οι τρανσαμινάσεις. Άλλωστε, θα πρέπει να εξετάζεται και το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας εάν δεν έχει επιτευχθεί επαρκής ανταπόκριση ή εάν δεν υπάρχει συμμόρφωση με την παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας. Περαιτέρω, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου συνέστησε να ενημερώνονται όλοι οι ασθενείς σχετικά με τις ενδείξεις και συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία

και να παραπέμπονται αμέσως σε ηπατολόγο σε περίπτωση που εμφανίζονται τέτοιες ενδείξεις ή τέτοια συμπτώματα.

- Επιπλέον, πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη από ηπατίτιδα Β και C, καθώς η έναρξη της θεραπείας δεν συνιστάται σε ασθενείς με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις. Η χορήγηση δακλιζουμάμπης μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα γνωστού δυναμικού ηπατοτοξικότητας θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε επίσης απαραίτητη την καθιέρωση βεβαίωσης ενημέρωσης για να διασφαλίζεται η επαρκής ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τους κινδύνους ηπατικής βλάβης που συνδέεται με τη δακλιζουμάμπη. Το υπάρχον εκπαιδευτικό υλικό θα πρέπει επίσης να επικαιροποιηθεί.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, η Επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Zinbryta (δακλιζουμάμπη) παραμένει ευνοϊκή, εφόσον ενσωματωθούν οι τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος και εφαρμοστούν επιπλέον μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου.

Κατά συνέπεια, η Επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας του Zinbryta (δακλιζουμάμπη).

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

Η CHMP συζήτησε τη συνιστώμενη διατύπωση της ένδειξης όσον αφορά κυρίως τη θεραπεία με δακλιζουμάμπη που πρέπει να περιορίζεται αποκλειστικά και μόνο στους ασθενείς για τους οποίους άλλη τροποποιητική της νόσου θεραπεία αντενδείκνυται ή είναι οπωσδήποτε ακατάλληλη, και έκρινε ότι για λόγους σαφήνειας θα πρέπει να δηλώνεται ότι ο περιορισμός αφορά οποιαδήποτε άλλη τροποποιητική της νόσου θεραπεία. Η CHMP συμπέρανε ότι η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος θα πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα.

Γενικό πόρισμα

Η CHMP, κατά συνέπεια, κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Zinbryta (δακλιζουμάμπη) παραμένει ευνοϊκή, με την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος που περιγράφονται παραπάνω.

Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας του Zinbryta (δακλιζουμάμπη).