



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

08/01/2018  
EMA/10284/2018

## L'EMA conclude la revisione relativa a Zinbryta e conferma ulteriori restrizioni per ridurre il rischio di danno del fegato

Zinbryta deve essere usato in un gruppo di pazienti ristretto, sotto attento monitoraggio della funzionalità del fegato

Il 9 novembre 2017 l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha concluso la revisione relativa a Zinbryta (daclizumab), un medicinale per la sclerosi multipla, e ha confermato ulteriori restrizioni per ridurre il rischio di danno grave del fegato.

La revisione ha riscontrato che, durante il trattamento con Zinbryta e per sei mesi dopo la sua conclusione, può verificarsi una lesione del fegato immuno-mediata imprevedibile e potenzialmente letale. Nelle sperimentazioni cliniche l'1,7 % dei pazienti trattati con Zinbryta ha subito una reazione grave a livello del fegato.

Zinbryta deve ora essere usato solo in pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata ad almeno due terapie in grado di modificare il decorso della malattia (*disease modifying therapies*, DMT) e che non possono essere trattati con alcuna altra DMT. Di seguito sono fornite le informazioni dettagliate delle raccomandazioni per i pazienti e gli operatori sanitari.

La revisione relativa agli effetti a carico del fegato di Zinbryta è stata condotta dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, che ha emesso [raccomandazioni](#) nell'ottobre 2017. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha in seguito adottato il parere finale dell'EMA, che è stato inviato alla Commissione europea per l'adozione di una decisione giuridicamente vincolante.

### Informazioni per i pazienti

- Zinbryta può provocare problemi al fegato gravi e potenzialmente letali in alcuni pazienti.
- A causa di questo rischio Zinbryta può essere ora somministrato solo a pazienti che hanno provato almeno altre due terapie in grado di modificare il decorso della malattia e che non possono essere sottoposti ad alcun altro trattamento di questo tipo.
- Qualora siate attualmente trattati con Zinbryta, il vostro medico verificherà l'opportunità di continuare la terapia o passare a un trattamento alternativo.



- Il medico controllerà la vostra funzionalità epatica regolarmente (tramite esami del sangue), durante il trattamento con Zinbryta e per sei mesi dopo la sua conclusione. Se non vi sottoponete agli esami richiesti per controllare il fegato, le prescrizioni potrebbero essere interrotte.
- Contattate immediatamente il medico se manifestate eventuali segni e sintomi di problemi del fegato, quali nausea, vomito, dolore addominale, stanchezza, perdita di appetito, ingiallimento della pelle e degli occhi e urine scure senza spiegazioni. Il medico potrebbe interrompere il trattamento e indirizzarvi da un epatologo.
- Informate il medico in merito a qualsiasi medicinale che state assumendo, inclusi medicinali non soggetti a prescrizione e integratori erboristici, poiché potrebbero avere effetti sul fegato.
- Vi sarà fornito un modulo da compilare per dimostrare che siete consapevoli del rischio per il fegato e della necessità di controlli regolari.

### **Informazioni per gli operatori sanitari**

- Zinbryta può causare un danno immuno-mediato del fegato imprevedibile e potenzialmente letale. Sono stati segnalati diversi casi di danno grave del fegato, fra cui epatite immuno-mediata e lesione fulminante del fegato.
- Nelle sperimentazioni cliniche l'1,7 % dei pazienti trattati con Zinbryta ha subito reazioni gravi a carico del fegato, quali epatite autoimmune, epatite e itterizia.
- In considerazione del rischio, l'indicazione per Zinbryta è limitata ai pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla che hanno mostrato una risposta inadeguata ad almeno due terapie in grado di modificare il decorso della malattia (DMT) e per le quali il trattamento con qualsiasi altra DMT è controindicato o altrimenti non idoneo.
- Inoltre, si consiglia agli operatori sanitari di adottare le seguenti misure per ridurre al minimo i rischi:
  - esaminare tutti i pazienti che assumono attualmente Zinbryta per valutare se il medicinale è ancora adeguato per loro;
  - monitorare i livelli di transaminasi sieriche e di bilirubina dei pazienti almeno mensilmente, il più vicino possibile a ogni somministrazione e per sei mesi dopo la conclusione del trattamento;
  - non prescrivere Zinbryta a pazienti con malattia epatica o compromissione epatica preesistenti in quanto è controindicato in questi casi;
  - eseguire lo screening per l'infezione da epatite B o C prima di iniziare il trattamento in nuovi pazienti e indirizzare a un epatologo coloro che risultano positivi;
  - si raccomanda di non iniziare il trattamento in pazienti nuovi con livelli di ALT o AST uguali o superiori di due volte al limite superiore del valore normale (ULN) o nei pazienti con affezioni autoimmuni diverse dalla sclerosi multipla;
  - si raccomanda di interrompere il trattamento nei pazienti con livelli di ALT o AST superiori di tre volte all'ULN indipendentemente dai livelli di bilirubina;
  - in presenza di segni e sintomi di danno del fegato, indirizzare prontamente i pazienti a uno specialista;

- in assenza di una risposta terapeutica adeguata o se il paziente non rispetta la condizione di sottoporsi alle prove di funzionalità epatica programmate, considerare la possibilità di interrompere la terapia con Zinbryta;
  - usare cautela in caso di pazienti che assumono altri medicinali con noto potenziale epatotossico, inclusi medicinali senza obbligo di prescrizione e integratori erboristici;
  - informare i pazienti in merito al rischio di danno del fegato, specificando come riconoscerlo e la necessità di un monitoraggio regolare. Verrà messo a disposizione un modulo di consenso affinché i pazienti possano confermare di avere compreso il rischio.
- Le presenti raccomandazioni sono un aggiornamento delle misure provvisorie introdotte nel luglio 2017, che erano state comunicate direttamente agli operatori sanitari nell'UE. Verrà inviata agli operatori sanitari una nuova comunicazione scritta con le raccomandazioni aggiornate.

---

### **Maggiori informazioni sul medicinale**

Zinbryta è un medicinale usato per il trattamento di alcuni pazienti con forme recidivanti di sclerosi multipla. La sclerosi multipla è una malattia in cui l'infiammazione danneggia la guaina protettiva che circonda le cellule nervose del cervello e del midollo spinale. Si definisce recidivante quando il paziente presenta riacutizzazioni dei sintomi neurologici.

Zinbryta è disponibile sotto forma di soluzione iniettabile in penne e siringhe preriempite. Viene somministrato per iniezione sottocutanea una volta al mese.

Zinbryta contiene il principio attivo daclizumab ed è stato autorizzato nell'UE nel luglio 2016. Maggiori informazioni sono reperibili nella [pagina dedicata al medicinale](#) sul sito web dell'EMA.

### **Maggiori informazioni sulla procedura**

La revisione relativa a Zinbryta è stata avviata il 9 giugno 2017 su richiesta della Commissione europea, ai sensi dell'[articolo 20 del regolamento \(CE\) n. 726/2004](#).

È stata effettuata dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione degli aspetti concernenti la sicurezza dei medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Queste sono state inviate al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), competente per le questioni concernenti i medicinali per uso umano, che ha adottato il parere dell'Agenzia.

Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che ha emanato una decisione finale, giuridicamente vincolante, applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE il 08/01/2018.