



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14. Juli 2017
EMA/463868/2017

EMA beschränkt die Anwendung des Arzneimittels Zinbryta gegen multiple Sklerose

Die Beschränkungen sind vorläufige Maßnahmen während der Überprüfung der Sicherheit für die Leber

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat die Anwendung des Arzneimittels Zinbryta (Daclizumab) gegen multiple Sklerose auf Patienten mit hochaktiver rezidivierender Erkrankung, die auf bestimmte andere Behandlungen nicht angesprochen hat, sowie Patienten mit rasch voranschreitender rezidivierender Erkrankung, die nicht mit anderen Arzneimitteln behandelt werden kann, beschränkt.

Darüber hinaus darf das Arzneimittel nicht an Patienten verabreicht werden, die eine Leberschädigung aufweisen. Die Einleitung der Behandlung mit Zinbryta wird für Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen als multiple Sklerose nicht empfohlen, und bei der gleichzeitigen Verabreichung von Zinbryta mit Arzneimitteln, die die Leber schädigen können, ist Vorsicht geboten. Ärzte sollten die Leberfunktion von Patienten, die das Arzneimittel erhalten, weiter überwachen und Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung beobachten.

Diese vorläufigen Maßnahmen wurden als Sicherheitsvorkehrung getroffen, um sicherzustellen, dass Zinbryta während der Überprüfung der Sicherheit für die Leber weiterhin so sicher wie möglich angewendet wird.

Das Arzneimittel wurde im Juli 2016 in der EU für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierenden Formen der multiplen Sklerose (einer Erkrankung, bei der die schützende Hülle um die Nervenzellen im Gehirn und im Rückenmark durch eine Entzündung beschädigt wird) zugelassen.

Die Überprüfung von Zinbryta wurde nach dem Tod eines an einer laufenden Beobachtungsstudie teilnehmenden Patienten aufgrund einer Leberschädigung (fulminantes Leberversagen) sowie nach vier Fällen von schweren Leberschädigungen eingeleitet. Das Risiko einer Leberschädigung durch das Arzneimittel war zum Zeitpunkt von dessen Zulassung in der EU bereits bekannt, und es existierten mehrere Maßnahmen zur Handhabung dieses Risikos, einschließlich der Vorschrift zur Überwachung der Leberfunktion und der Bereitstellung von Aufklärungsmaterialien zum Risiko einer Leberschädigung für Angehörige der Heilberufe und Patienten.

Angehörige der Heilberufe wurden schriftlich über die von Ärzten zu treffenden vorläufigen Vorsichtsmaßnahmen informiert. Sobald die Überprüfung abgeschlossen ist, wird die EMA weitere



Mitteilungen herausgeben und Patienten und Angehörigen der Heilberufe aktualisierte Leitfäden bereitstellen.

Informationen für Patienten

Die Sicherheit des Arzneimittels Zinbryta gegen multiple Sklerose wird derzeit überprüft. Als Vorsichtsmaßnahme wurden Änderungen an der Art der Anwendung des Arzneimittels während der Überprüfung vorgenommen:

- Die Anwendung von Zinbryta wurde auf Patienten mit hochaktiver rezidivierender (wiederkehrender) Erkrankung, die auf andere Behandlungen nicht angesprochen hat, sowie auf Patienten mit rasch voranschreitender rezidivierender Erkrankung, die nicht mit anderen Arzneimitteln behandelt werden kann, beschränkt.
- Patienten, die bereits an einer Leberschädigung leiden, werden nicht mit diesem Arzneimittel behandelt.
- Die Behandlung mit Zinbryta bei Patienten mit multipler Sklerose, die an anderen Autoimmunerkrankungen als multiple Sklerose leiden, wird nicht empfohlen.
- Wenn Sie bereits mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wird Ihr Arzt prüfen, ob Sie die Behandlung fortsetzen oder auf eine alternative Behandlung umgestellt werden sollten.
- Ihr Arzt wird Ihre Leberfunktion mindestens monatlich testen und Sie auf Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung untersuchen. Wenn bei Ihnen Anzeichen einer Leberschädigung vorliegen, wird Sie Ihr Arzt an einen Leberspezialisten überweisen.
- Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel sollten Sie Ihren Arzt unverzüglich kontaktieren, wenn bei Ihnen ein Symptom eines Leberproblems auftritt, wie z. B. Übelkeit mit ungeklärter Ursache, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gelbfärbung der Haut oder Augen und dunkler Urin.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie mit der Einnahme anderer Arzneimittel beginnen, einschließlich rezeptfrei erhältlicher Arzneimittel und pflanzlicher Nahrungsergänzungsmittel.
- Sie sollten die Behandlung nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt absetzen. Wenn Sie Zinbryta erhalten und Fragen oder Bedenken haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Sobald die Überprüfung von Zinbryta abgeschlossen ist, werden weitere Informationen zur Verfügung gestellt.

Informationen für Angehörige der Heilberufe

- Die derzeit laufende Sicherheitsüberprüfung von Zinbryta wurde nach dem Tod aufgrund fulminanten Leberversagens eines Patienten, der im Rahmen einer laufenden Beobachtungsstudie mit Zinbryta behandelt wurde, sowie nach vier Fällen einer schweren Leberschädigung eingeleitet.
- Die Fälle der Leberschädigung im Zusammenhang mit Zinbryta sind kurz nach Einleiten der Behandlung, nach wiederholten Behandlungszyklen sowie einige Monate nach dem Absetzen aufgetreten.
- Als Vorsichtsmaßnahme während der Überprüfung wurde die Anwendung von Zinbryta auf erwachsene Patienten, die trotz eines vollständigen und angemessenen Behandlungszyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (disease modifying therapy, DMT) an einer

hochaktiven rezidivierenden Erkrankung leiden, sowie Patienten mit rasch voranschreitender schwerer rezidivierender multipler Sklerose, die für eine Behandlung mit anderen DMTs nicht geeignet sind, beschränkt.

- Darüber hinaus wurde eine Gegenanzeige für Patienten mit bereits vorhandenen Lebererkrankungen bzw. Leberfunktionsstörungen festgelegt.
- Angehörige der Heilberufe sollten alle Patienten, die derzeit Zinbryta erhalten, umgehend erneut untersuchen, um zu beurteilen, ob dieses Arzneimittel für sie weiter geeignet ist.
- Die Einleitung der Behandlung wird bei Patienten mit gleichzeitig bestehenden anderen Autoimmunerkrankungen als multiple Sklerose sowie bei Patienten mit Konzentrationen von Transaminasen (ALT oder AST) im Serum, die mindestens dem Zweifachen der oberen Normgrenze (\geq das 2-Fache der ULN [upper limit of normal, obere Normgrenze]) entsprechen, nicht empfohlen.
- Vor der Verabreichung von Zinbryta in Kombination mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen hepatotoxisches Potenzial aufweisen, einschließlich rezeptfreier Arzneimittel und pflanzlicher Nahrungsergänzungsmittel, ist Vorsicht geboten.
- Vor Einleitung der Behandlung sollten die ALT-, AST- und Bilirubinkonzentrationen gemessen werden. Die Transaminasen- und Bilirubinkonzentrationen im Serum sollten während der Behandlung mindestens monatlich sowie häufiger bei klinischer Indikation und nach der letzten Dosis bis zu 4 Monate überwacht werden.
- Patienten sollten über das potenzielle Risiko schwerer Leberprobleme informiert sowie in Kenntnis gesetzt werden, wie diese zu erkennen sind.
- Alle Patienten, die Zinbryta erhalten, sollten ferner während der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung überwacht werden. Patienten mit Anzeichen und Symptomen, die auf eine Leberschädigung hindeuten, sind unverzüglich an einen Hepatologen zu überweisen.
- Wenn kein adäquates therapeutisches Ansprechen erreicht wurde, ist das Absetzen der Therapie in Erwägung zu ziehen.
- Weitere Details zu diesen vorläufigen Maßnahmen wurden Angehörigen der Heilberufe schriftlich mitgeteilt, und die Produktinformation wurde entsprechend aktualisiert.
- Sobald die Überprüfung abgeschlossen ist, werden weitere Informationen zur Verfügung gestellt.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Zinbryta ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierender multipler 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. „Rezidivierend“ bedeutet, dass der Patient die 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 sind [hier](#) zu finden.

Weitere Informationen zum Verfahren

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

Die Überprüfung erfolgt durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), den für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss. Während die Überprüfung noch läuft, hat der PRAC eine Reihe von vorläufigen Empfehlungen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit ausgesprochen. Diese wurden an die Europäische Kommission weitergeleitet, die am 14. Juli 2017 einen vorläufigen, in allen EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindlichen Beschluss verabschiedete.

Sobald die Überprüfung durch den PRAC abgeschlossen ist, werden alle weiteren Empfehlungen an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist, weitergeleitet; dieser wird ein abschließendes Gutachten verabschieden.

Die letzte Phase des Überprüfungsverfahrens ist der Erlass eines rechtsverbindlichen Beschlusses durch die Europäische Kommission, der in allen EU-Mitgliedstaaten gültig ist.