

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

17 Luglio 2017

Limitazioni di impiego di ZINBRYTA (daclizumab) in considerazione di insufficienza epatica fulminante fatale

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

Biogen, in accordo con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco, desidera informarLa sulle raccomandazioni provvisorie per Zinbryta (daclizumab), mentre a livello Europeo è in corso una rivalutazione dei rischi di danno epatico.

Riassunto

Raccomandazioni provvisorie:

- Zinbryta (daclizumab) deve essere usato solo per il trattamento della sclerosi multipla nelle forme recidivanti (relapsing multiple sclerosis, RMS) nei pazienti adulti:
 - con elevata attività di malattia nonostante un ciclo di trattamento completo ed adeguato con almeno una terapia *disease-modifying* (DMT), oppure
 - con sclerosi multipla recidivante severa ad evoluzione rapida, che non siano idonei al trattamento con altre terapie *disease-modifying* (DMT)
- Daclizumab è ora controindicato in pazienti con epatopatia o compromissione epatica preesistenti.
- Per i pazienti che stanno assumendo daclizumab, è opportuno riconsiderare prontamente l'appropriatezza del trattamento con questo medicinale.
- L'inizio del trattamento non è raccomandato nei pazienti con patologie autoimmuni concomitanti e si deve prestare cautela in caso di co-somministrazione di daclizumab con altri medicinali epatotossici, inclusi medicinali senza obbligo di prescrizione e integratori erboristici.
- I livelli sierici di transaminasi e bilirubina del paziente devono essere monitorati con la frequenza clinicamente indicata (almeno mensilmente), sia durante il trattamento sia per un periodo fino a 4 mesi dopo l'ultima dose di daclizumab.
- Monitorare tutti i pazienti per rilevare segni e sintomi di danno epatico e informarli riguardo ai sintomi cui prestare attenzione. In caso di segni o sintomi indicativi di danno epatico, il paziente deve essere prontamente indirizzato a un epatologo.
 - Considerare l'interruzione del trattamento, qualora non si ottenga una risposta terapeutica adeguata.

Considerazioni sulle problematiche di sicurezza

Queste raccomandazioni sono misure provvisorie emanate mentre è in corso la rivalutazione da parte dell'EMA del medicinale Zinbryta (daclizumab), indicato per il trattamento della sclerosi multipla nelle forme recidivanti (RMS) nei pazienti adulti. La rivalutazione è stata avviata in seguito a un caso fatale di insufficienza epatica fulminante in una paziente trattata con Zinbryta in uno studio osservazionale in corso. Questo caso si è verificato nonostante la conformità alle misure di minimizzazione del rischio raccomandate, incluso il monitoraggio della funzionalità epatica. Inoltre, sono stati segnalati ulteriori casi di danno epatico grave.

Il rischio di danno epatico con daclizumab era già noto al momento dell'approvazione nell'Unione Europea nel luglio 2016 e diverse misure sono state adottate per gestire questo rischio, inclusa la fornitura di materiale educativo per gli operatori sanitari e i pazienti, sulle modalità di prevenzione o riduzione del danno epatico.

Ulteriori dettagli sul caso osservato di insufficienza epatica fulminante:

La paziente ha ricevuto la diagnosi di SM e ha iniziato il trattamento con daclizumab nel corso dello stesso mese. I test di monitoraggio della funzionalità epatica sono stati eseguiti in conformità alle raccomandazioni presenti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e i risultati erano entro il range normale 6 giorni prima di ricevere la quarta e ultima dose di daclizumab. Venticinque giorni dopo l'ultima dose, la paziente si è sentita male e ha manifestato nausea e vomito. A distanza di due giorni, la paziente ha sviluppato ittero severo e tre giorni dopo le è stata diagnosticata insufficienza epatica acuta. La paziente è stata sottoposta a trapianto di fegato il giorno successivo ed è deceduta circa una settimana dopo.

In particolare, 2,5 settimane prima dell'inizio di daclizumab i livelli di transaminasi risultavano aumentati a ~2 volte l'ULN (ALT = 84,8 U/l e AST 42,2 U/l). Tuttavia, i livelli sierici di transaminasi e bilirubina erano ritornati nella norma prima dell'inizio del trattamento con daclizumab. La paziente assumeva anche medicinali concomitanti, tra cui tizanidina (un miorilassante, che comporta anche un rischio di insufficienza epatica), un contraccettivo orale e vitamina D. Inoltre, la paziente aveva anamnesi positiva per tiroidite di Hashimoto.

Aumenti delle transaminasi sieriche e danno epatico grave si sono verificati in pazienti trattati con daclizumab. Reazioni gravi, tra cui epatite autoimmune, epatite e ittero, sono state osservate nell'1,7% dei pazienti.

Con questa restrizione dell'indicazione e la controindicazione in pazienti con epatopatia o compromissione epatica preesistente, per alcuni pazienti attualmente in trattamento, daclizumab potrebbe non essere più un'opzione terapeutica appropriata. I medici devono rivalutare prontamente se daclizumab continui a essere la terapia più appropriata per la SM per ciascuno dei loro pazienti. Informazioni dettagliate sono incluse nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

L'EMA sta svolgendo ulteriori indagini sul rischio di danno epatico associato al trattamento con Zinbryta; qualsiasi nuova raccomandazione sarà prontamente comunicata.

Invito alla segnalazione

Qualsiasi reazione avversa sospetta deve essere segnalata a:

Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.