

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

24 Novembre 2017

**Zinbryta (daclizumab): limitazioni di impiego dovute al rischio di insufficienza epatica
fulminante**

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

Biogen, in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera comunicarLe quanto segue:

Riassunto

- Il trattamento con daclizumab può causare danno epatico immuno-mediato imprevedibile e con potenziale esito fatale.
- Zinbryta (daclizumab) deve essere utilizzato solo per il trattamento della sclerosi multipla nelle forme recidivanti (relapsing multiple sclerosis, RMS), nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ad almeno due terapie modificanti la malattia (DMT) e per i quali il trattamento con qualsiasi altra DMT è controindicato o altrimenti non idoneo.
- I livelli sierici di transaminasi e bilirubina del paziente devono essere monitorati in modo più ravvicinato possibile prima di ogni somministrazione, durante il trattamento, e per un periodo fino a 6 mesi dopo l'ultima dose di daclizumab.
- Si raccomanda di interrompere il trattamento nei pazienti nei quali i livelli di ALT o AST sono > 3 volte il limite superiore del valore normale (ULN), indipendentemente dai livelli di bilirubina.
- I pazienti devono essere informati del rischio di danno epatico e della necessità di un monitoraggio periodico. Devono essere avvertiti di prestare attenzione a segni o sintomi indicativi di compromissione epatica prima di iniziare il trattamento.
- Un Modulo Informativo deve essere consegnato a tutti i pazienti, inclusi quelli che assumono attualmente questo medicinale.

Considerazioni sulle problematiche di sicurezza

Sono stati segnalati diversi casi di danno epatico grave, inclusi casi di epatite immuno-mediata e danno epatico fulminante, nonostante la conformità alle misure di minimizzazione del rischio raccomandate, incluso il monitoraggio mensile della funzione epatica. Reazioni gravi, tra cui epatite autoimmune, epatite e itterizia, sono state osservate nell'1,7% dei pazienti negli studi clinici.

La revisione dell'EMA ha concluso che il trattamento con daclizumab è associato a rischio di danno epatico immuno-mediato imprevedibile e con potenziale esito fatale. Questo rischio può verificarsi durante il trattamento e per un periodo fino a 6 mesi dopo l'ultima dose di daclizumab.

I medici devono tempestivamente rivalutare se Zinbryta continua ad essere un trattamento appropriato per i pazienti che assumono attualmente questo medicinale. Si deve considerare la possibilità di interrompere il trattamento per i pazienti che non rispondono alla terapia o che non si sottopongono al monitoraggio dei test della funzione epatica mensilmente o con maggiore frequenza. Inoltre, prima di iniziare il trattamento con daclizumab, i pazienti devono essere sottoposti ai test per l'epatite B e C. Si raccomanda di indirizzare i pazienti che risultano positivi ai test a un medico esperto nel trattamento di tali patologie.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Zinbryta è stato aggiornato nel luglio 2017 per rispecchiare le misure precauzionali provvisorie. In seguito alla conclusione della revisione sulla sicurezza da parte dell'EMA, che ha ulteriormente caratterizzato il rischio di danno epatico, l'RCP verrà aggiornato per restringere l'indicazione. Saranno incluse anche informazioni di sicurezza supplementari riguardo al rischio di danno epatico grave. Restano invariate le linee guida emesse in precedenza:

- Daclizumab è controindicato in tutti i pazienti con epatopatia o compromissione epatica preesistenti.
- L'inizio del trattamento non è raccomandato nei pazienti con patologie autoimmuni concomitanti e si deve usare cautela in caso di co-somministrazione di daclizumab con altri medicinali epatotossici, inclusi medicinali senza obbligo di prescrizione e integratori erboristici.
- I pazienti devono essere avvisati di prestare attenzione ai segni e sintomi di danno epatico. In caso di segni o sintomi suggestivi di tale danno, il paziente deve essere sollecitamente indirizzato da un epatologo.
- L'inizio del trattamento non è raccomandato nei pazienti con livelli di ALT o AST ≥ 2 volte l'ULN prima del trattamento.

I materiali educazionali saranno aggiornati con le presenti raccomandazioni. Inoltre, è essenziale che i pazienti siano del tutto informati dei rischi prima di decidere se iniziare il trattamento con Zinbryta. Per tale motivo, sarà introdotto un Modulo Informativo, allo scopo di assicurare che i pazienti siano stati adeguatamente informati dei rischi e abbiano ricevuto dal proprio medico curante la Scheda per il Paziente.

Invito alla segnalazione

Si ricorda agli Operatori Sanitari di continuare a segnalare le eventuali reazioni avverse sospette associate all'utilizzo di questo medicinale attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA con l'utilizzo del seguente link: direttamente online sul sito <http://www.vigifarmaco.it> o seguendo le istruzioni al link <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli 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.