

Zinbryta™ ▼ (daklizumab)

Vodič za liječnike o upravljanju rizikom za jetru Znaci, simptomi i zbrinjavanje ozbiljnog oštećenja jetre

Uvod

Zinbryta (daklizumab) je indicirana za liječenje relapsnih oblika multiple skleroze. Pokazuje imunomodulatorne učinke vezanjem na CD25 (IL-2R α) i sprječavanjem povezivanja IL-2 na CD25. Daklizumab modulira IL-2 signaliziranje selektivnom blokadom CD25 ovisnog signaliziranja IL-2 receptora visokog afiniteta, što dovodi do veće razine IL-2 dostupne za signaliziranje putem IL-2 receptora intermedijarnog afiniteta.

Primjena daklizumaba može dovesti do povišenja serumskih transaminaza i ozbiljnog oštećenja jetre. Ozbiljni jetreni događaji zahtijevaju brzo prepoznavanje i djelovanje, kao što je prekid liječenja s daklizumabom i razmatranje moguće dodatne terapije.

Svrha ovog vodiča

Ovaj vodič pruža informacije za liječnike o nadzoru jetrenih događaja i zbrinjavanju povišenja transaminaza, te o potencijalnom ozbiljnom oštećenju jetre u bolesnika koji primaju daklizumab.

Rizik za jetru

Liječenje daklizumabom može dovesti do povišenja transaminaza i ozbiljnog oštećenja jetre. Kod bolesnika se mogu javiti znakovi i simptomi koji upućuju na disfunkciju jetre, ili povišenje razina serumskih transaminaza.

Jetreni događaji u kliničkim ispitivanjima s daklizumabom

Ozbiljni događaji uključujući autoimuni hepatitis, hepatitis i žuticu opaženi su u 1% bolesnika. U kliničkom ispitivanju javio se slučaj fatalnog autoimunog hepatitisa u bolesnika koji je ponovno započeo liječenje s 300 mg daklizumaba nakon planiranog razdoblja prekida liječenja od 6 mjeseci.

U kliničkim ispitivanjima došlo je do povišenja serumskih transaminaza tijekom liječenja i do 4 mjeseca nakon zadnje doze daklizumaba. Većina bolesnika je imala povišenja koja su bila asimptomatska i koja su se spontano razriješila. Povećana incidencija povišenja alanin aminotransferaze ili aspartat aminotransferaze > 5 puta od gornje granice normale (GGN) prijavljena je u bolesnika liječenih daklizumabom u usporedbi s placebom (4% u odnosu na <1%) ili interferonom beta-1a (6% u odnosu na 3%). Incidencija trajnog prekida liječenja zbog poremećaja jetre povezanih s lijekom je bila 5% kod bolesnika liječenih daklizumabom i 4% u bolesnika liječenih interferonom beta-1a.

Smjernice za nadzor i zbrinjavanje

Važno je rano prepoznati i zbrinuti simptome oštećenja jetre. Informacije u nastavku su namijenjene kao vodič za upravljanje rizikom za jetru u bolesnika koji uzimaju daklizumab.

Prije početka liječenja daklizumabom

- Obavite inicijalnu kliničku procjenu, uključujući i cjelovitu povijest bolesti i cjelovit popis lijekova u istodobnoj primjeni.
- Izmjerite razine transaminaza i bilirubina u serumu.

- Ne preporučuje se liječenje daklizumabom u bolesnika koji imaju prethodno postojeće teško oštećenje jetre. Bolesnici koji su prije liječenja imali ALT ili AST > 2 puta GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja; ne preporuča se započeti liječenje u bolesnika s ALT ili AST > 2 puta GGN.
- Educirajte bolesnike o riziku od ozbiljnog oštećenja jetre.
- Pobrinite se da bolesnik razumije rizik od ozbiljnog oštećenja jetre povezan s uporabom daklizumaba i obavite informirani razgovor o dobrobitima i rizicima.
- Predajte bolesniku Karticu s upozorenjima za bolesnika i pregledajte ju s njim.
- Uputite bolesnika o odgovarajućem postupku traženja liječničke pomoći u vrijeme kad je ordinacija zatvorena.

Tijekom liječenja daklizumabom

- Pogledajte upute u posebnom odjeljku u nastavku radi uputa o tome što učiniti u slučaju povišenih testova jetrene funkcije.
- Nadzor testova jetrene funkcije:
 1. Prije početka liječenja daklizumabom treba odrediti serumske transaminaze (ALT i AST) i bilirubin.
 2. Razine serumskih transaminaza u bolesnika treba pratiti mjesečno tijekom liječenja i do 4 mjeseca nakon zadnje doze daklizumaba.
- Tijekom susreta s bolesnikom:
 - Pitajte bolesnika o mogućim simptomima povezanim s jetrom.
 - Pregledajte s bolesnikom rezultate jetrenih testova .
 - Podsjetite bolesnika o važnosti stalnog mjesečnog testiranja jetrenih funkcija.
 - Uputite bolesnika da Vama kao liječniku koji propisuje lijek odmah prijavi bilo kakve nove, trajne ili pogoršane simptome mogućeg oštećenja jetre.
 - Podsjetite bolesnika da se simptomi mogu pojaviti i do 4 mjeseca nakon zadnje doze.
 - Pregledajte odgovarajući postupak traženja liječničke pomoći u vrijeme kad je ordinacija zatvorena.
- Bolesnike s prethodno postojećim blagim ili umjerenim oštećenjem jetre treba nadzirati radi znakova i simptoma disfunkcije jetre tijekom liječenja daklizumabom.
- Bolesnike treba nadzirati radi znakova i simptoma disfunkcije jetre kada se daklizumab upotrebljava istodobno s drugim hepatotoksičnim lijekovima.

U slučaju povišenih testova jetrene funkcije

- Ako bolesnik razvije kliničke znakove ili simptome koji upućuju na disfunkciju jetre (npr. neobjašnjivu mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, umor, anoreksiju, ili žuticu i/ili tamni

urin), smjesta izmjerite serumske transaminaze i načinite prekid u liječenju ili trajno prekinite liječenje daklizumabom, kako je prikladno.

- Sažetak potrebnih radnji kao funkcije rezultata testa je prikazan u tablici u nastavku.

Rezultat testa	Sažetak potrebnih radnji
Potvrđena ALT ili AST > 5 x GGN <i>ili</i> Potvrđena ALT ili AST > 3 x GGN i bilirubin > 2 x GGN	Trajni prekid liječenja.*
ALT ili AST > 3 x GGN	Prekid liječenja i pažljivo praćenje. Nastaviti kada ALT ili AST bude < 2 x GGN.

** Ponovni početak liječenja može se razmotriti ako su nađene druge etiologije, vrijednosti su se vratile na normalu i dobiti nastavka terapije za bolesnika nadmašuju rizike.*

- U bolesnika s produljenim povišenjima transaminaza u serumu, procijenite i druge moguće uzroke, kao što je infekcija, te razmotrite upućivanje specijalistu. Autoimuni hepatitis (bez prisutnosti autoantitijela) je uočen u kliničkim ispitivanjima. Može biti prikladno liječenje sistemskim steroidima.

Dodatne informacije

Pogledajte Karticu s upozorenjem za bolesnika za Zinbrytu.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek.

Sve nuspojave kao i sumnju na neispravnost u kakvoći lijeka potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem:

- obrasca dostupnog na internetskoj stranici www.halmed.hr. Prijave je moguće poslati poštom (Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb), telefaksom (01/4884-110) ili elektroničkom poštom u Word formatu (nuspojave@halmed.hr). Obrazac za prijavu nuspojave možete pronaći u privitku. Ili
- on-line prijave nuspojave dostupne na internetskoj stranici www.halmed.hr