

Versionumero: 1

Hyväksymispäivämäärä: 09/2016

Zinbryta™ ▼ (daklitsumabi)

# Lääkärin opas

## maksaan liittyvien riskien hallintaan

Vakavan maksavaurion oireet,  
löydökset ja hoito



## TAUSTA

Zinbryta (daklitsumabi) on tarkoitettu aaltomaisen MS-taudin hoitoon. Daklitsumabin immunomoduloivat vaikutukset perustuvat siihen, että se sitoutuu CD25-proteiiniin (IL-2R $\alpha$ ) ja estää IL-2:n sitoutumista CD25-proteiiniin. Daklitsumabi muuntaa IL-2:n signaalinvälitystä estämällä selektiivisesti CD25-riippuvaisen, suuren affiniteetin IL-2-reseptorin signaalinvälitystä, jolloin kohtalaisen affiniteetin IL-2-reseptorin kautta tapahtuvaan signaalinvälitykseen on käytettävissä suurempia määriä IL-2:ta.

Daklitsumabin anto voi aiheuttaa seerumin transaminaasipitoisuuksien suurenemista ja vaikean maksavaurion. Vakavat maksatapahtumat on tunnistettava nopeasti ja ne edellyttävät nopeita toimenpiteitä, joita voivat olla mm. daklitsumabihoidon keskeyttäminen ja mahdollisen lisähoidon harkitseminen.

## TÄMÄN OPPAAN TARKOITUS

Tässä oppaassa on lääkäreille tietoa daklitsumabihoitoa saavien potilaiden maksatapahtumien seurannasta sekä suurentuneiden transaminaasipitoisuuksien ja mahdollisen vakavan maksavaurion hoidosta.

## MAKSAAN KOHDISTUVA RISKI

**Daklitsumabihoito voi aiheuttaa transaminaasipitoisuuksien suurenemista ja vaikean maksavaurion. Potilailla voi olla maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita tai löydöksiä tai seerumin transaminaasipitoisuuksien suurenemista.**

Maksatapahtumat kliinisissä daklitsumabitutkimuksissa

Vakavia tapahtumia, kuten autoimmuunihepatiittia, hepatiittia ja ikterusta, havaittiin 1 %:lla potilaista. Kliinisessä tutkimuksessa yksi potilas menehtyi autoimmuunihepatiittiin, kun daklitsumabihoito (300 mg) aloitettiin uudelleen suunnitellun 6 kuukauden hoitotauon jälkeen.

Kohonneita seerumin transaminaasipitoisuuksia esiintyi kliinisissä tutkimuksissa hoidon aikana ja 4 kuukauteen saakka viimeisen daklitsumabiannoksen jälkeen. Pitoisuuden kohoaminen oli useimmilla potilailla oireetonta ja korjautui spontaanisti. Alaniiniaminotransferaasi- tai aspartaattiaminotransferaasipitoisuuksien suureneminen > 5-kertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan nähden (ULN) oli yleisempää daklitsumabihoitoa saaneiden ryhmässä kuin lumehoitoa (4 % vs. < 1 %) tai interferonibeeta-1a:ta (6 % vs. 3 %) saaneiden ryhmässä. Lääkkeen käyttö lopetettiin siihen liittyneen maksasairauden vuoksi 5 %:lla daklitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 4 %:lla interferonibeeta-1a:ta saaneista potilaista.

## SEURANTA- JA HOITO-OHJEET

Maksavaurion oireiden varhainen tunnistaminen ja hoito on tärkeää. Seuraavassa esitetyt tiedot on tarkoitettu ohjeeksi daklitsumabihoitoa saavien potilaiden maksaan liittyvien riskin hallintaan.

### *Ennen daklitsumabihoidon aloittamista*

- Tee lähtötilanteen kliininen arvio, johon kuuluvat täydellinen anamneesi ja kattava selvitys samanaikaisesti käytettävistä lääkkeistä.
- Määritä seerumin transaminaasi- ja bilirubiinipitoisuudet.
- Daklitsumabihoitoa ei suositella, jos potilaalla on jo ennestään vaikeaa maksan vajaatoimintaa. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden ALAT tai ASAT oli ennen hoitoa  $> 2 \times$  ULN; hoidon aloittamista ei suositella, jos potilaan ALAT tai ASAT on  $> 2 \times$  ULN.
- Kerro potilaalle vaikean maksavaurion riskistä.
- Varmista, että potilas ymmärtää daklitsumabin käyttöön liittyvän vaikean maksavaurion riskin ja että potilaan kanssa on keskusteltu hoidon hyödyistä ja riskeistä.
- Anna potilaalle potilaskortti ja käy se potilaan kanssa läpi.
- Neuvo potilaalle, miten hän voi hakeutua hoitoon vastaanottoaikojen ulkopuolella.

### *Daklitsumabihoidon aikana*

- Ks. jäljempänä olevasta erillisestä kohdasta ohjeet, miten toimia, jos maksan toimintakokeiden arvot ovat suurentuneet.
- Maksan toimintakokeiden seuranta:
  1. Seerumin transaminaasipitoisuudet (ALAT ja ASAT) ja bilirubiinipitoisuus on määritettävä ennen daklitsumabihoidon aloittamista.
  2. Potilaan seerumin transaminaasipitoisuuksia pitää seurata kuukausittain hoidon aikana ja 4 kuukauteen saakka viimeisen daklitsumabiannoksen jälkeen.
- Vastaanottokäynneillä:
  - Kysy potilaalta mahdollisista maksaan liittyvistä oireista.
  - Tarkista maksan toimintakokeiden tulokset yhdessä potilaan kanssa.
  - Muistuta potilasta kuukausittaisten maksakokeiden tärkeydestä.
  - Neuvo potilasta ilmoittamaan viipymättä lääkkeen määränneelle lääkärille mahdollisen maksavaurion uusista, pitkittyvistä tai pahenevista oireista.
  - Muistuta potilasta, että oireita voi ilmaantua 4 kuukauteen saakka viimeisen annoksen jälkeen.
  - Muistuta potilasta siitä, miten hän voi hakeutua hoitoon vastaanottoaikojen ulkopuolella.
- Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita pitää seurata daklitsumabihoidon aikana maksan toimintahäiriön oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.
- Potilaita pitää seurata maksan toimintahäiriön oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, kun daklitsumabia käytetään samanaikaisesti muiden maksatoksisten valmisteiden kanssa.

### *Maksan toimintakokeiden suurentuneet arvot*

- Jos potilaalle kehittyä maksan toimintahäiriöön viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä (esim. selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, uupumusta, ruokahaluttomuutta tai keltaisuutta ja/tai virtsan tummuutta), seerumin transaminaasipitoisuudet on määritettävä pikaisesti ja daklitsumabihoito on tarvittaessa keskeytettävä tai lopetettava.
- Seuraavassa taulukossa on yhteenveto testitulosten edellyttämistä toimenpiteistä.

TESTITULOS	TARVITTAVA TOIMENPIDE
Varmistettu ALAT tai ASAT > 5 x ULN <i>tai</i> varmistettu ALAT tai ASAT > 3 x ULN ja bilirubiini > 2 x ULN	<b>Hoidon lopettaminen.*</b>
ALAT tai ASAT > 3 x ULN	<b>Hoidon keskeyttäminen ja potilaan tarkka seuranta.</b>  Hoito aloitetaan uudelleen, kun ALAT tai ASAT on < 2 x ULN.

\* Hoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita, jos pitoisuuksille löydetään muu syy, pitoisuudet ovat palautuneet normaalitasolle ja potilaan saamat hyödyt hoidon aloittamisesta uudelleen ovat suuremmat kuin sen riskit.

- Jos potilaan seerumin transaminaasipitoisuudet ovat koholla pitkään, selvitä muut mahdolliset syyt (kuten infektiot) ja harkitse potilaan lähettämistä erikoislääkärin hoitoon. Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu autoimmunihepatiittia (ilman autovasta-aineita). Hoito systeemisillä steroideilla voi olla tarpeen.

#### MUUT MATERIAALIT

Ks. Zinbryta-potilaskortti.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Epäilyistä haittavaikutuksista pyydetään ilmoittamaan Fimealle ([www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)).