

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zinbryta 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Zinbryta 150 mg injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje daclizumabum beta 150 mg v 1 ml injekčního roztoku.

Jedno předplněné pero, jehož součástí je předplněná injekční stříkačka, obsahuje daclizumabum beta 150 mg v 1 ml injekčního roztoku.

Daclizumab beta je produkován savčí buněčnou linií (NS0) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Bezbarvá až nažloutlá, čirá až mírně opalescentní tekutina s pH 6.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zinbryta je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS), u kterých nedošlo k adekvátní odpovědi na léčbu alespoň dvěma léčbami ovlivňujícími průběh onemocnění (*disease modifying therapies*, DMT) a pro které je léčba jinými DMT kontraindikována nebo je jinak nevhodná (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou roztroušené sklerózy.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Zinbryta je 150 mg podaných subkutánní injekcí jednou měsíčně.

Pokud dojde k vynechání dávky a od data, kdy měla být dávka podána, ještě neuplynuly 2 týdny, pacienti mají být poučeni, aby si neprodleně vynechanou dávku aplikovali a potom pokračovali v původním měsíčním dávkovacím režimu.

Pokud dojde k vynechání dávky a od data, kdy měla být dávka podána, uplynuly více než 2 týdny, pacienti mají vynechanou dávku přeskočit a s aplikací injekce vyčkat až do data podání příští dávky a potom pokračovat v původním měsíčním dávkovacím režimu.

Za vynechanou dávku se má najednou podat pouze jedna dávka přípravku.

Zvláštní populace

Starší populace

V klinických studiích s daklizumabem beta byla omezená expozice u pacientů starších 55 let. Nebylo zjištěno, zda tito pacienti reagují odlišně v porovnání s mladšími pacienty.

Porucha funkce ledvin

Daklizumab beta nebyl u pacientů s poruchou funkce ledvin studován. Jelikož exkrece ledvinami není hlavním způsobem eliminace, nepovažuje se za potřebné upravovat dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Daklizumab beta nebyl u pacientů s poruchou funkce jater studován. Přípravek Zinbryta je kontraindikován u pacientů s již existující poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Zinbryta u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Zinbryta je určen k subkutánnímu podání.

Doporučuje se, aby byli pacienti zacvičeni ve správné technice samostatného podání podkožní injekce za použití předplněné stříkačky/předplněného pera. Obvyklá místa pro podání podkožní injekce jsou stehno, břicho a zadní strana paže.

Předplněné injekční stříkačky a předplněná pera přípravku Zinbryta jsou dodávány s nasazenou jehlou. Předplněné injekční stříkačky/předplněná pera obsahují pouze jednu dávku a po použití se musí zlikvidovat.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Po vyjmutí z chladničky se má přípravek Zinbryta nechat před aplikací zahřát na pokojovou teplotu (20 °C - 30 °C) (přibližně 30 minut). K zahřátí přípravku Zinbryta se nesmí používat externí zdroje tepla, jako je horká voda.

Tento léčivý přípravek se nesmí použít, jestliže:

- je injekční stříkačka/pero prasklá(é) nebo rozbitá(é),
- je roztok zakalený nebo jsou-li v něm vidět plovoucí částice,
- roztok není bezbarvý až nažloutlý,
- pero spadlo na zem nebo je viditelně poškozené.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Zinbryta je kontraindikován u pacientů s anamnézou těžké hypersenzitivity (např. anafylaxe nebo anafylaktoidní reakce) na všechny formy daklizumabu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku Zinbryta (viz bod 6.1).

Již existující onemocnění jater nebo porucha funkce jater (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Poškození jater

Vzhledem k riziku poškození jater je použití přípravku Zinbryta omezené (viz bod 4.1).

U pacientů léčených přípravkem Zinbryta bylo zaznamenáno těžké poškození jater, zahrnující zvýšení hladin transamináz v séru a fatální případy autoimunitní hepatitidy a fulminantního selhání jater (viz bod 4.8.). Tyto případy nastaly brzy po zahájení léčby, u pacientů léčených opakovanými léčebnými cykly a také několik měsíců po ukončení léčby.

Před zahájením léčby přípravkem Zinbryta je třeba u pacientů stanovit hodnoty transamináz v séru (ALT a AST) a hladinu celkového bilirubinu a dále je třeba u pacientů provést screening hepatitidy B (HBV) a C (HCV). Zahájení léčby se nedoporučuje u pacientů s hodnotami ALT nebo AST ≥ 2 násobek horní hranice normy (*upper limit of normal*, ULN) a je kontraindikováno u pacientů s již existující poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U pacientů s pozitivním výsledkem testu na infekce HBV nebo HCV se doporučuje konzultace s lékařem specializovaným na léčbu HBV nebo HCV. Nedoporučuje se zahajovat léčbu u pacientů se souběžným autoimunitním onemocněním v anamnéze, kromě roztroušené sklerózy.

Hodnoty transamináz v séru a hodnoty celkového bilirubinu je třeba sledovat během léčby alespoň jednou měsíčně a v co nejužší časové souvislosti před každým podáním přípravku, v případě klinické indikace častěji. Ve sledování je třeba pokračovat ještě 6 měsíců po poslední dávce přípravku Zinbryta. U pacientů s hodnotami ALT nebo AST > 3 násobek ULN, bez ohledu na hladinu bilirubinu, se doporučuje ukončit léčbu.

Pacienti mají být informováni o riziku poškození jater, nutnosti pravidelného monitorování a mají být upozorněni na známky a příznaky, které naznačují poruchu funkce jater. Pokud se u pacienta vyskytnou klinické známky nebo příznaky naznačující poruchu funkce jater (např. nauzea neznámého původu, zvracení, bolest břicha, únava, anorexie nebo žloutenka a/nebo tmavá moč), doporučuje se ihned stanovit hodnoty transamináz v séru, podle potřeby ukončit léčbu přípravkem Zinbryta a ihned odeslat pacienta k hepatologovi.

V případě, že nedošlo k dostatečné odpovědi na léčbu nebo se pacient neřídí schématem plánovaného monitorování funkce jater, má se zvážit ukončení léčby.

Při souběžném podávání přípravku Zinbryta s léčivými přípravky se známým hepatotoxickým potenciálem, včetně přípravků dostupných bez lékařského předpisu a rostlinných doplňků, je nutné postupovat s opatrností (viz bod 4.5).

Další podrobnosti týkající se Informací pro lékaře ke zvládnutí rizika poškození jater a Karty pacienta, které se doporučují používat s tímto přípravkem, jsou uvedeny v části „Odborné poradenství“.

Odborné poradenství

Všichni lékaři, kteří zamýšlejí přípravek Zinbryta předepisovat, se musí obeznámit s Informacemi pro lékaře ke zvládnutí rizika poškození jater pro tento léčivý přípravek.

Lékař musí prodiskutovat s pacienty riziko poškození jater a předat jim Kartu pacienta.

Karta informuje pacienty o riziku závažného poškození jater a možných příznacích, aby uměli rozpoznat situace, ve kterých mají včas kontaktovat zdravotnického pracovníka. Karta pacienta rovněž informuje o nutnosti sledovat funkce jater a poučuje pacienta o důležitosti absolvovat krevní testy každý měsíc.

Kožní reakce

U pacientů léčených přípravkem Zinbryta byly pozorovány kožní reakce, v některých případech závažné (např. exfoliativní vyrážka či dermatitida, toxoalergický exantém). Kožní reakce obecně vymizely při standardní péči, která zahrnovala léčbu lokálními či systémovými steroidy. Pokud se u pacienta objeví difúzní nebo vysoce zánětlivá vyrážka, může být potřebné doporučit pacienta na vyšetření k dermatologovi a ukončit léčbu přípravkem Zinbryta (viz bod 4.8).

Deprese

Přípravek Zinbryta se má podávat s opatrností pacientům, kteří v minulosti trpěli nebo kteří trpí depresivními poruchami. Pacienti léčení přípravkem Zinbryta mají být poučeni, aby v případě výskytu

jakýchkoliv příznaků nové či zhoršující se deprese a/nebo v případě sebevražedných myšlenek o tom okamžitě informovali svého ošetřujícího lékaře. Pokud se u pacienta rozvine těžká deprese a/nebo sebevražedné myšlenky, je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Zinbryta (viz bod 4.8)

Infekce

U pacientů léčených přípravkem Zinbryta byly hlášeny infekce, v některých případech závažné (např. pneumonie a bronchitida). V případě závažné infekce může být nevyhnutelné přerušit léčbu přípravkem Zinbryta do doby, než infekce odezní.

U pacientů léčených přípravkem Zinbryta byly hlášeny infekce tuberkulózy. U pacientů, kteří měli tuberkulózu nebo žijí v lokalitách s endemickým výskytem tuberkulózy, se má před zahájením léčby provést screening aktivní tuberkulózy a pacienti mají být během léčby monitorováni.

U pacientů s těžkou aktivní infekcí se má zvážit odklad zahájení léčby přípravkem Zinbryta (viz bod 4.8).

Zinbryta nebyla studována u pacientů s příznaky imunodeficience.

Autoimunitní hemolytická anémie

U pacientů léčených přípravkem Zinbryta byla hlášena autoimunitní hemolytická anémie, která odezněla po nasazení standardní léčby a ukončení léčby přípravkem Zinbryta.

Jestliže u pacienta dojde k rozvoji známek nebo příznaků autoimunitní hemolytické anémie (např. bledost, únava, tmavá moč, žloutenka, dušnost), je třeba zvážit jeho odeslání k odbornému lékaři a ukončit léčbu přípravkem Zinbryta (viz bod 4.8).

Gastrointestinální poruchy

U pacientů léčených přípravkem Zinbryta byla hlášena kolitida. Po ukončení léčby přípravkem Zinbryta a při standardní léčbě kolitida ustoupila. U pacientů s příznaky kolitidy (např. bolest břicha, horečka, přetrvávající průjem) je vhodné doporučit pacienta na vyšetření k specialistovi (viz bod 4.8).

Lymfopenie

Během klinických studií byla u pacientů léčených přípravkem Zinbryta zjištěna lymfopenie, která byla většinou lehká až středně těžká ($\geq 500/\text{mm}^3$). Přetrvávající těžká lymfopenie ($< 500/\text{mm}^3$) nebyla během klinických studií s přípravkem Zinbryta pozorována. Jako preventivní opatření se však doporučuje sledovat celkový krevní obraz každé 3 měsíce.

Riziko vzniku progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) související s léčbou přípravkem Zinbryta nebylo stanoveno.

Úvahy týkající se pomocných látek

Tento přípravek obsahuje 0,14 mmol sodíku v jedné dávce. To znamená, že v podstatě je “bez sodíku” a přípravek mohou používat pacienti na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nepředpokládá se, že přípravek Zinbryta je metabolizován jaterními enzymy, ani že je vylučován ledvinami. Údaje o souběžném použití přípravku Zinbryta se symptomatickou léčbou RS jsou omezené.

Poškození jater

U pacientů léčených přípravkem Zinbryta užívajících souběžně jiné hepatotoxické léky se vyskytly případy poškození jater, ačkoliv role těchto léčivých přípravků není jasná. Při souběžném podávání přípravku Zinbryta s léčivými přípravky se známým hepatotoxickým potenciálem, včetně přípravků dostupných bez lékařského předpisu a rostlinných doplňků, je nutné postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Imunizace

Bezpečnost imunizace vakcínami, které obsahují živé viry, nebyla během léčby přípravkem Zinbryta studována. Očkování živými vakcínami se během léčby a ještě 4 měsíce po ukončení léčby přípravkem Zinbryta nedoporučuje.

V rámci klinické studie se u pacientů (n=90), kteří byli dlouhodobě léčeni přípravkem Zinbryta, vytvořila odpovídající imunitní odpověď na inaktivovanou trivalentní vakcínu proti sezónní chřipce. Míra imunitní odpovědi na vakcínu proti sezónní chřipce a podíl pacientů s prokázanou sérokonverzí a séroprotekcí byly srovnatelné s výsledky v populaci zdravých dobrovolníků. Pacienti léčení přípravkem Zinbryta mohou být očkováni neživými vakcínami.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Zinbryta těhotným ženám jsou omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Přípravek Zinbryta se má používat v těhotenství, pouze pokud prospěšnost léčby převyšuje možné riziko plodu.

Kojení

Dostupné toxikologické údaje u opic druhu *Cynomolgus* prokázaly exkreci daklizumabu beta do mateřského mléka (podrobnosti viz bod 5.3). Není známo, zda se přípravek Zinbryta vylučuje do lidského mateřského mléka. Přestože se lidský IgG vylučuje do lidského mateřského mléka, publikované údaje naznačují, že protilátky obsažené v lidském mateřském mléce nepřecházejí ve větším množství do krevního oběhu novorozenců a kojenců. Riziko pro kojené novorozence děti nelze vyloučit.

Pokud žena chce během léčby přípravkem Zinbryta kojit, je třeba pečlivě zvážit prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby pro pacientku.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyl na základě vyhodnocení indexů fertility zaznamenán žádný vliv na fertilitu samců a ani samic (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích přípravku Zinbryta na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zinbryta nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V placebem kontrolované studii (studie SELECT) byl přípravek Zinbryta podáván 417 pacientům (150 mg, n=208; 300 mg, n=209; každé 4 týdny) po dobu 1 roku. V aktivně kontrolované studii (studie DECIDE) byl 919 pacientům podáván přípravek Zinbryta (150 mg každé čtyři týdny) a 922 pacientům podáván intramuskulárně interferon beta-1a (30 mikrogramů týdně) po dobu nejméně dvou a nejdéle tří let.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených přípravkem Zinbryta, které vedly k ukončení léčby, byly jaterní reakce, včetně elevace transamináz v séru (5%), a kožní reakce (4%) (viz bod 4.4).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při léčbě přípravkem Zinbryta byly: kožní vyrážka, zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT), deprese, nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, chřipka, orofaryngeální bolest a lymfadenopatie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uváděny ve formě MedDRA preferovaných termínů v třídách orgánových systémů MedDRA podle četnosti a výskytu. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti. Frekvence nežádoucích účinků jsou vyjádřeny podle následujících kategorií:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené pro přípravek Zinbryta 150 mg

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích †	Velmi časté
	Nasofaryngitida †	Velmi časté
	Pneumonie	Časté
	Infekce dýchacích cest	Časté
	Bronchitida	Časté
	Virová infekce	Časté
	Chřipka †	Časté
	Laryngitida	Časté
	Tonzilitida †	Časté
	Faryngitida	Časté
	Folikulitida	Časté
	Rinitida *	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfadenopatie †	Časté
	Lymfadenitida	Časté
	Anémie *	Časté
	Autoimunitní hemolytická anémie	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Sarkoidóza	Méně časté
Psychické poruchy	Deprese *	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Orofaryngeální bolest †	Časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Časté
	Kolitida	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Dermatitida	Časté
	Alergická dermatitida	Časté
	Ekzém †	Časté
	Psoriáza	Časté
	Seboroická dermatitida †	Časté
	Exfoliace kůže	Časté
	Vyrážka *†	Časté
	Makulopapulózní vyrážka	Časté
	Akné †	Časté
	Erytém	Časté
	Pruritus	Časté
	Suchá kůže	Časté
	Exfoliativní vyrážka	Méně časté
	Toxoalergický exantém	Méně časté
	Numulární ekzém	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka *	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina transamináz	Velmi časté
	Autoimunitní hepatitida	Méně časté

	Fulminantní hepatitida	Není známo
Vyšetření	Abnormální výsledek testu jaterních funkcí	Velmi časté
	Snížený počet lymfocytů	Časté

* Pozorováno s $\geq 2\%$ vyšším výskytem než u placeba

† Pozorováno s $\geq 2\%$ vyšším výskytem než u interferonu beta-1a (intramuskulárně)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Porucha funkce jater

U pacientů léčených přípravkem Zinbryta bylo zaznamenáno těžké poškození jater, zahrnující fatální případy autoimunitní hepatitidy a fulminantního selhání jater. U 1,7 % pacientů v klinických hodnoceních byly pozorovány závažné reakce, včetně autoimunitní hepatitidy, hepatitidy a žloutenky.

V průběhu klinických studií byly u některých pacientů kdykoliv během léčby a ještě 6 měsíců po podání poslední dávky přípravku Zinbryta pozorovány elevace transamináz v séru. U většiny pacientů se jednalo o mírné elevace, které byly méně než nebo maximálně 3 x ULN a samovolně odezněly. V klinických hodnoceních byl u pacientů léčených přípravkem Zinbryta hlášen častěji výskyt zvýšení ALT nebo AST v porovnání se skupinou s placebem nebo interferonem beta-1a (intramuskulárně). K ukončení léčby z důvodu jaterních poruch souvisejících s léčbou došlo u 5 % pacientů léčených přípravkem Zinbryta a u 4 % pacientů léčených interferonem beta-1a (intramuskulárně).

Tabulka 2. Kumulativní výskyt maximálního zvýšení ALT nebo AST (na základě laboratorních údajů) pozorovaný v klinických hodnoceních

	Daklizumab 150 mg (n = 1 943)	Interferon beta-1a (n = 922)	Placebo (n = 204)
Celková expozice (pacientoroky)	7 011	1 884	210
$\geq 3 \times \text{ULN}$	13,6 %	8,5 %	3,4 %
$> 5 \times \text{ULN}$	9,0 %	3,4 %	0,5 %
$> 10 \times \text{ULN}$	4,3 %	1,3 %	0,0 %
$> 20 \times \text{ULN}$	1,4 %	0,4 %	0,0 %
AST nebo ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ a celkový bilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$	0,77 %	0,1 %	0,5 %

Kožní reakce

V klinických studiích vedlo podávání přípravku Zinbryta ke zvýšenému výskytu kožních reakcí [18 % vs. 13 % (placebo); 37 % vs. 19 % (interferon beta-1a intramuskulárně)] a závažných kožních reakcí [<1 % vs. 0 % (placebo); 2 % vs. <1 % (interferon beta-1a intramuskulárně)] v porovnání s placebem a interferonem beta-1a (intramuskulárně).

Nejčastějšími kožními reakcemi byly vyrážka, dermatitida a ekzém. U většiny pacientů byly kožní reakce lehkého nebo středně těžkého stupně. U 4 % pacientů léčených přípravkem Zinbryta došlo k ukončení léčby z důvodu kožních reakcí.

Deprese

V klinických studiích vedlo podávání přípravku Zinbryta ke zvýšenému výskytu deprese [5 % vs. 1 % (placebo); 8 % vs. 6 % (interferon beta-1a intramuskulárně)]; výskyt závažných depresivních reakcí byl u pacientů léčených přípravkem Zinbryta <1 %.

Infekce

V klinických studiích vedlo podávání přípravku Zinbryta ke zvýšení výskytu infekcí [50 % vs. 44 % (placebo); 65 % vs. 57 % (interferon beta-1a intramuskulárně)] a závažných infekcí [3 % vs. 0 % (placebo); 4 % vs. 2 % (interferon beta-1a intramuskulárně)] v porovnání s placebem a interferonem beta-1a

(intramuskulárně). Nejčastějšími typy infekcí byly infekce horních cest dýchacích a virové infekce. Průměrná doba trvání byla u všech léčebných skupin podobná. Míra infekcí a závažných infekcí se v průběhu času nezvyšovala. Většina pacientů s infekcemi pokračovala v léčbě přípravkem Zinbryta. K ukončení léčby přípravkem Zinbryta z důvodu infekcí došlo u <1 % pacientů.

Autoimunitní hemolytická anémie

Autoimunitní hemolytická anémie byla hlášena u < 1 % pacientů léčených přípravkem Zinbryta v klinických studiích.

Gastrointestinální poruchy

V klinických studiích byl hlášen u pacientů léčených přípravkem Zinbryta zvýšený výskyt závažné kolitidy (<1 %).

Lymfadenopatie

V klinických studiích vedlo podávání přípravku Zinbryta ke zvýšenému výskytu lymfadenopatie s nástupem v průběhu léčby. K ukončení léčby z důvodu lymfadenopatie došlo u <1 % pacientů léčených přípravkem Zinbryta. Většina pacientů s lymfadenopatií pokračovala v léčbě přípravkem Zinbryta; ve většině případů lymfadenopatie do 3 měsíců odezněla.

Imunogenita

V rámci studie DECIDE (viz bod 5.1) byli pacienti testováni na přítomnost protilátek proti léku (daklizumab beta) po 4 týdnech léčby a poté každé 3 měsíce. U 19 % (175/913) pacientů zařazených do studie byly pozorovány protilátky proti léku, které se vytvořily během léčby, a u 8 % (71/913) pacientů byly pozorovány neutralizační protilátky. Většina reakcí souvisejících s protilátkami proti léku vznikajícími během léčby byla přechodná (12 % [110/913]), menší část reakcí byla trvalá (7 % [65/913]). U hodnocených pacientů byla většina reakcí souvisejících s neutralizačními protilátkami vznikajícími během léčby přechodná (6 % [56 z 913]), u 2 % pacientů (15 z 913) se vyskytly trvalé reakce. Reakce související s protilátkami proti léku a neutralizačními protilátkami vznikajícími během léčby se většinou objevovaly v prvním roce léčby a jejich četnost se s délkou léčby přípravkem Zinbryta snižovala.

U pacientů s neutralizačními protilátkami se clearance daklizumabu beta zvýšila v průměru o 19 % (viz bod 5.2). Tvorba protilátek proti léku nebo neutralizačních protilátek se neprojevila žádnou zjevnou klinickou odpovědí, nežádoucími účinky a neovlivnila ani farmakodynamický profil daklizumabu beta.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Nahlášené zkušenosti s předávkováním jsou omezené. Bezpečnost dávek nad 300 mg podaných subkutánně a 400 mg podaných intravenózně nebyla hodnocena. Nižší dávky byly dobře snášeny bez známek akutní toxicity. U pacientů s RS se při překročení uvedených hodnot v souladu s bezpečnostním profilem daklizumabu beta očekávají možné nežádoucí účinky.

Léčba

V případě předávkování může být u pacientů potřebná lékařská péče a má jim být poskytnuta náležitá podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC01

Mechanismus účinku

Daklizumab beta je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1, která se váže na CD25 (IL-2R α) receptor a zabraňuje tak vazbě IL2 na CD25. Daklizumab beta moduluje signalizaci IL-2 tím, že blokuje signály CD25-dependentního receptoru IL-2 s vysokou afinitou. V důsledku toho jsou k dispozici vyšší hladiny IL-2 pro signalizaci prostřednictvím IL-2 receptoru se střední afinitou. Mezi klíčové účinky této modulace dráhy IL-2, které potenciálně souvisí s terapeutickými účinky daklizumabu beta při RS, patří selektivní antagonismus reakcí aktivovaných T-lymfocytů a expanze imunoregulačních CD56^{bright} NK (natural killer) buněk, u kterých se ukázalo, že selektivně snižují počet aktivovaných T-lymfocytů. Předpokládá se, že společně tyto imunomodulační účinky daklizumabu beta redukují patologické projevy CNS při RS a tím omezují výskyt relapsů a progresi postižení.

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích odpovídaly farmakodynamické účinky přípravku Zinbryta podávaného v dávce 150 mg subkutánně každé 4 týdny modulaci signalizace IL-2, což se projevovalo rychlou a trvalou saturací cílových receptorů CD25 na cirkulujících T-lymfocytech a trvalým, přibližně dvojnásobným zvýšením koncentrace IL-2 v séru. Během 2 týdnů od podání první dávky bylo navíc pozorováno zvýšení počtu CD56^{bright} NK buněk a snížení počtu regulačních T-lymfocytů (definovaných jako T-lymfocyty CD4⁺CD127^{low}FoxP3⁺ T-lymfocyty) s trvalým pětinasobným zvýšením počtu CD56^{bright} NK buněk oproti výchozímu stavu a přibližně 60 % snížením počtu regulačních T-lymfocytů v léčebné fázi. Návrat k výchozím hodnotám byl pozorován přibližně po 20-24 týdnech po podání poslední dávky. Během léčby přípravkem Zinbryta zůstávaly průměrné počty buněk pro hlavní imunitní podjednotky (T, B a NK buňky) v normálních mezích; během prvního roku léčby se celkový počet lymfocytů, počet T buněk a B buněk v průměru snížil o $\leq 10\%$ oproti výchozímu stavu. Celkový počet lymfocytů se vrátil k výchozím hodnotám přibližně po 8 - 12 týdnech po podání poslední dávky přípravku Zinbryta (150 mg). Celkový počet lymfocytů $<0,8 \times 10^9$ buněk/l ([Všeobecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky – CTCAE] stupeň 2; nejméně jedno měření) byl zjištěn u 4 % pacientů z placebo skupiny a u 5 % pacientů léčených přípravkem Zinbryta v rámci studie SELECT; a u 9 % pacientů léčených intramuskulárně interferonem beta-1a a u 8 % pacientů léčených přípravkem Zinbryta v rámci studie DECIDE. Celkový počet NK buněk se zvýšil přibližně 1,5 krát v důsledku změny počtu CD56^{bright} NK buněk.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Zinbryta byla prokázána u pacientů s RRS v rámci dvou studií (SELECT a DECIDE). Studie SELECT byla dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, během níž byl pacientům podáván přípravek Zinbryta buď v dávce 150 mg (n=208) nebo 300 mg (n=209) oproti placebo (n=204) každé 4 týdny po dobu 52 týdnů. Studie DECIDE byla dvojitě zaslepená, randomizovaná, aktivně kontrolovaná studie s paralelními skupinami, během níž byl pacientům podáván buď přípravek Zinbryta v dávce 150 mg každé 4 týdny (n=919), nebo interferon beta-1a (intramuskulárně) v dávce 30 mg týdně (n=922), a to nejméně 2 a nejdéle 3 roky (96 až 144 týdnů). Uspořádání studie a výchozí charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Studie SELECT a DECIDE – uspořádání studií a výchozí charakteristiky

Název studie	SELECT	DECIDE
Uspořádání studie		
Léčba	52 týdnů	96 až 144 týdnů
Historie onemocnění	Pacienti s RRS, s nejméně 1 relapsem (klinický a/nebo na MRI) v období 1 roku před randomizací a se skóre EDSS 0 až 5,0. V případě studie DECIDE byly požadovány nejméně 2 relapsy (jeden z nich klinický) v období předcházejících 3 let.	
Základní charakteristiky		
Průměrný věk (roky)	35,7	36,3
Průměrné trvání nemoci (roky)	4,1	4,2
Průměrný počet relapsů během 12 měsíců před studií	1,4	1,6
Medián skóre EDSS	2,5	2,0
Procento s EDSS ≥ 3,5	36 %	30 %
Procento s ≥ 1 Gd-enhancující lézí (průměr)	44% (1,8)	46 % (2,1)
Procento se ≥ 2 relapsy v období 1 roku před studií	31 %	46 %
Procento před použitím DMT (%)	20 %	41 %

Výsledky studie SELECT jsou uvedeny v tabulce 4. Léčba přípravkem Zinbryta v dávce 150 mg jednou za 4 týdny v porovnání s placebem významně snížila roční míru relapsů (ARR) a riziko relapsů. Navíc byl u pacientů léčených přípravkem Zinbryta zaznamenán statisticky významný vliv na potvrzenou progresi postižení v průběhu 24 týdnů s mírou rizika 0,24 [95 % CI: 0,09; 0,63]. Dávka 300 mg přípravku Zinbryta nepřinášela další přínos v porovnání s dávkou 150 mg.

Tabulka 4: Studie SELECT: Klinické a MRI výsledky (za 52 týdnů)

	Placebo	Zinbryta 150 mg	Hodnota p
Klinické závěry			
Počet pacientů	196	201	
Roční míra relapsů	0,458	0,211	p<0,0001
Poměr relativních rizik [95 % CI]		0,461 [0,318; 0,668]	
Procento pacientů bez relapsu	64 %	81 %	p<0,0001
Poměr rizik* [95 % CI]		0,45 [0,30; 0,67]	
Procento pacientů s potvrzenou progresí postižení za 24 týdnů	11 %	2,6 %	p=0,0037
Poměr rizik [95 % CI]		0,24 [0,09; 0,63]	
Procento pacientů s potvrzenou progresí postižení za 12 týdnů	13 %	6 %	p=0,0211
Poměr rizik [95 % CI]		0,43 [0,21; 0,88]	
Průměrná změna fyzického skóre MSIS-29	Zhoršení o 3,0 body	Zlepšení o 1,0 bod	p=0,0008
MRI závěry[#]			
Průměrný počet nových nebo nově se zvětšujících T2 hyperintenzních lézí	8,13	2,4	p<0,0001
Průměrný poměr lézí [95 % CI]		0,30 [0,22; 0,40]	
Průměrný počet nových T1 Gd-enhancujících lézí mezi týdny 8 a 24 (při měsíčních skenech MRI)	4,79	1,46	p<0,0001
Průměrný poměr lézí [95 % CI]		0,31 [0,20; 0,48]	

* Poměr rizik pro riziko relapsu.

[#] Při analýze MRI nálezů byl použit hodnotitelný soubor údajů pro každý cílový parametr; T1 Gd-enhancující: populace s intenzivním MRI sledováním.

Tabulka 5 a obrázky 1 - 2 ukazují výsledky studie DECIDE. Podávání přípravku Zinbryta významně snížilo ARR a riziko relapsu v porovnání s pacienty léčenými intramuskulárně interferonem beta-1a. Navíc byl u pacientů léčených přípravkem Zinbryta zaznamenán statisticky významný vliv na potvrzenou progresi postižení v průběhu 24 týdnů s mírou rizika 0,73 [95 % CI: 0,55; 0,98]. V 96. týdnu došlo při podávání přípravku Zinbryta ke statisticky významnému snížení počtu nových nebo nově se zvětšujících T2 hyperintenzních lézí, počtu nových T1 Gd-enhancujících lézí a průměrného počtu nových T1 hyperintenzních lézí. Léčba přípravkem Zinbryta navíc vedla ke zmírnění klinicky významného zhoršení fyzického dopadu roztroušené sklerózy podle subjektivního hodnocení pacienta (zhoršení fyzického skóre MSIS-29 o $\geq 7,5$ bodu oproti výchozímu stavu do 96. týdne) v porovnání s léčbou interferonem beta-1a (intramuskulárně).

Tabulka 5: Klinické a MRI výsledky studie DECIDE (96 až 144 týdnů) (Pokud není uvedeno jinak, hodnoty se vztahují k výsledkům za 96 týdnů.)

	Interferon beta-1a (intramuskulárně) 30 mikrogramů	Zinbryta 150 mg	Hodnota p
Klinické závěry			
Počet pacientů	922	919	
Roční míra relapsů *	0,393	0,216	p<0,0001
Poměr relativních rizik* [95 % CI]		0,550 [0,469; 0,645]	
Procento pacientů bez relapsu	59 %	73 %	p<0,0001
Poměr rizik # * [95 % CI]		0,59 [0,50; 0,69]	
Procento pacientů s potvrzenou progresí postižení za 24 týdnů	12 %	9 %	p=0,03
Poměr rizik * [95 % CI]		0,73 [0,55; 0,98]	
Procento pacientů s potvrzenou progresí postižení za 12 týdnů	14 %	12 %	p=0,16
Poměr rizik * [95 % CI]		0,84 [0,66; 1,07]	
Procento pacientů s klinicky významným zhoršením podle fyzického skóre MSIS-29 (≥7,5 bodu)	23 %	19 %	p=0,018
Poměr pravděpodobnosti [95 % CI]		0,76 [0,60; 0,95]	
MRI závěry[†]			
Průměrný počet nových nebo nově se zvětšujících T2-hyperintenzních lézí	9,44	4,31	p<0,0001
Průměrný poměr lézí [95 % CI]		0,46 [0,39; 0,53]	
Průměrný počet T1 Gd- enhancujících lézí	1,0	0,4	p<0,0001
Poměr pravděpodobnosti [95 % CI]		0,25 [0,20; 0,32]	
Průměrný počet nových T1- hypointenzních lézí	4,43	2,13	p<0,0001
Průměrný poměr lézí [95 % CI]		0,48 [0,42; 0,55]	

* Ukazatele míry a snížení rizika/cílové parametry jsou vypočítány za období léčby do 144 týdnů.

Poměr rizik pro riziko relapsu.

[†] Při analýze MRI nálezů byl použit hodnotitelný soubor údajů pro každý MRI cílový parametr.

Analýzy podskupin studií SELECT a DECIDE prokázaly konzistentní účinek přípravku Zinbryta v porovnání s placebem a interferonem beta-1a (intramuskulárně) napříč podskupinami definovanými demografickými kritérii a kritérii onemocnění RS. V rámci analýzy podskupin studie DECIDE bylo pozorováno v porovnání s pacienty, kterým byl podáván interferon beta-1a (intramuskulárně), statisticky významné snížení ARR a počtu nových nebo nově se zvětšujících T2-hyperintenzních lézí napříč podskupinami (pohlaví, věk, předchozí DMT léčba RS a úroveň aktivity onemocnění).

I když byl vliv na progresi postižení pozorován především u pacientů se vstupní hodnotou EDSS < 3,5, důkazy o účinnosti byly zjevné i u pacientů s relabující sekundárně progresivní RS definovanou pomocí vstupní hodnoty EDSS $\geq 3,5$ a alespoň jedním z následujících tří kritérií: 24týdenní potvrzená progresse zhoršení definovaná pomocí EDSS, nebo $\geq 20\%$ pokles při testu chůze na 25 stop (Timed 25-foot Walk, T25FW) nebo $\geq 20\%$ pokles při testu 9-Hole Peg (9-HPT).

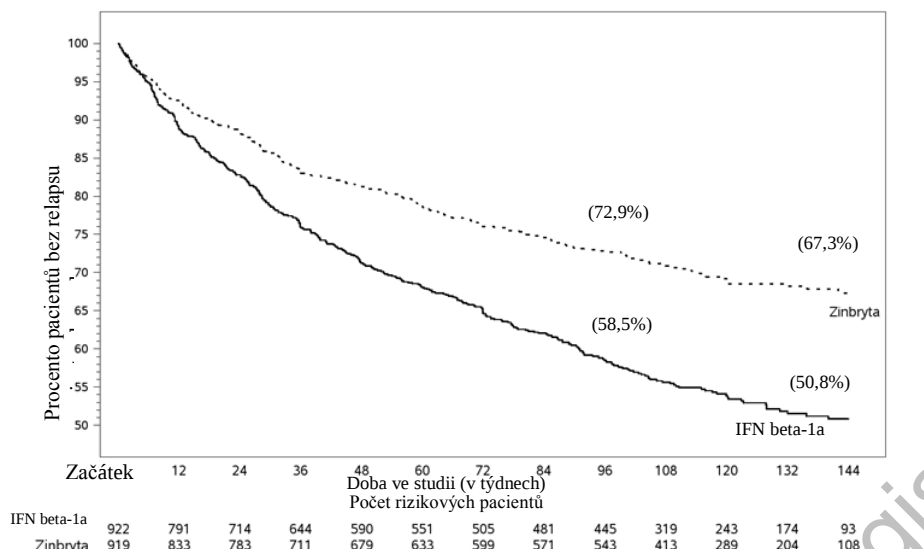
Účinnost u pacientů s vysoce aktivním onemocněním

Vysoce aktivní onemocnění bylo definováno následovně:

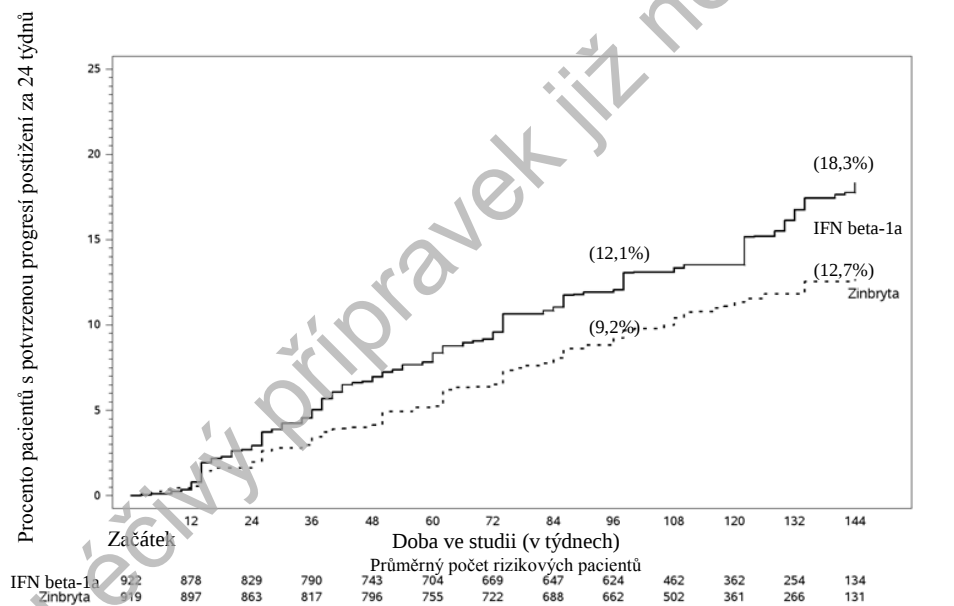
- pacienti se 2 nebo více relapsy během jednoho roku a s 1 nebo více Gd-enhancujícími lézemi na MRI mozku, nebo
- pacienti, kteří nereagovali na celý a adekvátní cyklus (nejméně 1 rok léčby) předchozí léčby DMT, u kterých došlo v předchozím roce nejméně k 1 relapsu navzdory léčbě a kteří měli nejméně 9 T2 hyperintenzních lézí při kraniální magnetické rezonanci (MRI) nebo nejméně 1 Gd-enhancující lézi, anebo u kterých se nezměnila, případně se zvýšila, míra relapsů v předchozím roce v porovnání s předchozími 2 lety.

Klinické údaje ze studie DECIDE prokázaly konzistentní účinky léčby v podskupině s vysoce aktivním onemocněním. V porovnání s interferonem beta-1a podávaným intramuskulárně (n=440) vedla léčba přípravkem Zinbryta (n=440) ke snížení ARR (poměr relativních rizik 0,52 [95 % CI: 0,42; 0,64], $p < 0,0001$), počtu nových nebo nově se zvětšujících T2-hyperintenzních lézí (průměrný poměr lézí 0,46 [95 % CI: 0,37; 0,57], $p < 0,0001$), a potvrzené progresse postižení za 24 týdnů (poměr rizik 0,60 [95 % CI: 0,40; 0,89], $p = 0,012$).

Obrázek 1: Procento pacientů bez relapsu (studie DECIDE)



Obrázek 2: Podíl pacientů s potvrzenou progresí postižení za 24 týdnů (studie DECIDE)



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zinbryta u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě roztroušené sklerózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika daklizumabu beta je dobře popsána pomocí dvoukompartimentového modelu s absorpcí a eliminačními procesy prvního řádu.

Absorpce

Po subkutánním podávání daklizumabu beta se medián času dosažení maximální koncentrace v séru (T_{max}) pohyboval v rozmezí 5 až 7 dnů. Absolutní biologická dostupnost daklizumabu beta 150 mg podaného subkutánně byla přibližně 90 % – stanoveno na základě farmakokinetické analýzy subkutánního a intravenózního dávkování napříč studiemi.

Distribuce

Po subkutánním podávání 150 mg daklizumabu beta každé čtyři týdny bylo dosaženo ustáleného stavu sérové koncentrace daklizumabu beta po 4. dávce, kdy došlo k jeho akumulaci na přibližně 2,5násobek v porovnání s jednorázovou dávkou. V ustáleném stavu byla průměrná maximální koncentrace (C_{max}) daklizumabu beta v séru přibližně 30 mikrogramů/ml, minimální koncentrace (C_{min}) v séru přibližně 15 mikrogramů/ml a plocha pod křivkou sérové koncentrace v čase během dávkovacího intervalu (AUC_{tau}) přibližně 640 den*mikrogramů/ml, přičemž variabilita mezi pacienty (% CV) byla přibližně 40 %.

Na základě populační farmakokinetické analýzy napříč studiemi je distribuční objem daklizumabu beta v ustáleném stavu 6,34 l u pacienta vážícího 68 kg (přibližný medián hodnocených pacientů). Takto malý distribuční objem naznačuje, že daklizumab beta je primárně lokalizován ve vaskulárním a intersticiálním prostoru.

Biotransformace

Přesná metabolická dráha pro daklizumab beta nebyla charakterizována. Předpokládá se, že daklizumab beta se jako monoklonální protilátka IgG1 pravděpodobně katabolizuje na peptidy a aminokyseliny stejným způsobem jako endogenní IgG. Předpokládá se, že daklizumab beta není metabolizován jaterními enzymy, jako jsou izoenzymy CYP (viz bod 4.5).

Eliminace

Předpokládá se, že daklizumab beta se jako monoklonální protilátka IgG1 nevylučuje ledvinami.

Na základě populační farmakokinetické analýzy napříč studiemi je clearance daklizumabu beta 0,212 l/den s terminálním eliminačním poločasem přibližně 21 dnů. Clearance daklizumabu beta u pacientů, u nichž se vytvořily neutralizační protilátky, byla přibližně o 19 % vyšší (viz bod 4.8. Imunogenita).

Linearita/nelinearita

Populační farmakokinetická analýza napříč studiemi naznačila (v souladu s výsledky jednotlivých studií), že expozice daklizumabu beta je vyšší, než je hodnota úměrná dávce v rozmezí od 50 mg do 100 mg při subkutánním podání, a že je úměrná dávce v rozmezí od 100 mg do 300 mg při subkutánním podání.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

V rámci zkoumaných režimů dávkování u daklizumabu beta během studií (150 mg a 300 mg subkutánně každé čtyři týdny u pacientů s RS) nebyl zjištěn jednoznačný vztah mezi expozicí daklizumabu beta a cílovými parametry klinické účinnosti (ARR, T2 léze a Gd-enhancující léze) nebo relevantními bezpečnostními cílovými parametry (závažný infekční stav, středně těžké nebo těžké kožní nežádoucí účinky a zvýšení AST/ALT na > 5 krát ULN).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin nebo jater

Nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily farmakokinetické vlastnosti daklizumabu beta u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Nepředpokládá se, že se daklizumab beta vylučuje ledvinami nebo že je metabolizován jaterními enzymy (viz bod 4.2).

Hmotnost

Na základě populační farmakokinetické analýzy napříč studiemi bylo zjištěno, že tělesná hmotnost se na variabilitě clearance daklizumabu beta mezi pacienty podílela méně než 40 procenty. V rámci studie DECIDE nebyly pozorovány významné rozdíly v klinické účinnosti nebo bezpečnosti mezi podskupinami pacientů s RS podle hmotnostních kvartilů.

Věk a pohlaví

Na základě populační farmakokinetické analýzy napříč studiemi bylo zjištěno, že farmakokinetické vlastnosti daklizumabu beta neovlivňuje věk (rozsah: 18 až 66 let; n=1670) a ani pohlaví (n = 567 mužů a 1103 žen).

Rasa

Mezi zdravými dobrovolníky japonské a kavkazské rasy nebyly pozorovány žádné farmakokinetické rozdíly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické studie bezpečnosti byly provedeny u opic druhu Cynomolgus z důvodu druhové specifity daklizumabu beta, který se váže pouze na receptor CD25 u člověka nebo primátů.

Kancerogeneze

Studie kancerogenního účinku daklizumabu beta nebyly provedeny. V průběhu dvou devítiměsíčních studií nebyly u opic pozorovány žádné preneoplastické nebo neoplastické tkáně.

Mutogeneze

Studie genotoxicity daklizumabu nebyly provedeny.

Reprodukční toxicita

Daklizumab beta neovlivnil reprodukční schopnost samic a samců opic druhu Cynomolgus (AUC u samic až 85 krát a u samců až 100 krát vyšší než expozice při klinické dávce). Nebyly zjištěny účinky na vývoj plodu a ani prokázány teratogenní účinky. Daklizumab beta neměl vliv na perinatální ani postnatální vývoj mláďat od narození až do 6 měsíců věku. Expozice (AUC) se v rámci těchto studií pohybovala v rozmezí od 55 do 140 násobku expozice pozorované při klinické dávce. Daklizumab beta byl zjištěn v mateřském mléce u 11 ze 14 laktujících opic v množství, která byla <0,122 % hodnot stanovených v séru matky, přičemž u mláďat nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Toxikologie

V rámci dvou devítiměsíčních studií provedených u opic druhu Cynomolgus byl daklizumab beta podáván zvířatům subkutánně každé dva týdny v dávce 10-200 mg/kg.

Chronické podávání daklizumabu beta ve všech dávkách zvýšilo výskyt kožních nálezů (v porovnání s nálezy pozorovanými u kontrolních zvířat). Tyto nálezy (suché, zarudlé a vystouplé nepravidelné oblasti kůže v porovnání s kontrolami, které na mikroskopické úrovni korelovaly s akantózou/hyperkeratózou a subakutním až chronickým zánětem) byly převážně klasifikovány jako lehké až středně těžké, v jednom případě byly posouzené jako těžké.

V mozku a míše opic léčených dávkou ≥ 35 mg/kg, (AUC 27 krát vyšší než při klinické dávce) bylo pozorováno na velikosti dávky závislé zvýšení výskytu mikrogliaálních agregátů na pozadí. Po období až 12týdenní rekonvalescence byla pozorována reverzibilita. Výskyt nebo závažnost mikrogliaálních agregátů u opic se s prodlouženým dávkováním nezvýšily a nesouvisely s neuronálním poškozením nebo neurobehaviorálními účinky. Malý podsoubor mikrogliaálních agregátů souvisel s mikrohemoragiemi, ovšem bez zjevných funkčních následků pro organismus opic.

Vyšetřovací studie *in vitro* naznačují, že mikrogliaální agregáty nejsou přímým důsledkem působení daklizumabu beta na mikrogliaální buňky. Spíše je pravděpodobné, že vznikaly z důvodu vyšší lokální biologické dostupnosti IL-2.

Klinický význam mikrogliálních agregátů není znám, u opic nicméně nebyly pozorovány žádné škodlivé neurologické účinky, které by bylo možné přisoudit působení těchto mikroskopických změn.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-sukcinát
Kyselina jantarová
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Přípravek Zinbryta může být uchováván při pokojové teplotě (do 30 °C) v původním obalu po dobu 30 dnů. Po zahřátí na pokojovou teplotu nedávejte přípravek Zinbryta zpět do chladničky.

Jestliže byl přípravek Zinbryta uchováván mimo chladničku po dobu delší než celkem 30 dní, nebo pokud si nejste jistý(á), jak dlouho byl přípravek Zinbryta uchováván při pokojové teplotě, přípravek zlikvidujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Další informace o uchovávání přípravku při pokojové teplotě jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka vyrobená ze skla (třída I), uzavřená pryžovou zátkou a pevným termoplastickým krytem jehly, která obsahuje 1 ml roztoku. Na předplněné injekční stříkačce je nasazena injekční jehla velikosti 29 G, o délce 0,5 palce.

Velikosti balení:

- Balení obsahuje jednu 150mg předplněnou injekční stříkačkou.
- Vícečetné balení na 3 měsíce léčby obsahuje tři 150mg předplněné injekční stříkačky (3 krabičky po jedné stříkačce).

Součástí pružinového injekčního pera s názvem Zinbryta Pen je předplněná injekční stříkačka Zinbryta. Uvnitř pera je předplněná injekční stříkačka, vyrobená ze skla (třída I), uzavřená pryžovou zátkou a pevným termoplastickým krytem jehly, která obsahuje 1 ml roztoku. Na předplněné injekční stříkačce je nasazena injekční jehla velikosti 29 G, o délce 0,5 palce.

Velikosti balení:

- Balení obsahuje jedno 150mg předplněné pero.
- Vícečetné balení na 3 měsíce léčby obsahuje tři 150mg předplněná pera (3 krabičky po jednom peru).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BIOGEN IDEC Limited
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1107/001
EU/1/16/1107/002
EU/1/16/1107/003
EU/1/16/1107/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. července 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky:

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
USA

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød
DK-3400
Dánsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Informace pro lékaře ke zvládání rizika poškození jater, Karta pacienta a Formulář informovaného souhlasu s léčbou

Před uvedením přípravku Zinbryta na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci musí spolu s příslušnými národními orgány dohodnout na obsahu a formě edukačního programu, včetně komunikačních médií, způsobu distribuce a veškerých dalších aspektů programu.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby ve všech členských státech EU, kde je přípravek Zinbryta uveden na trh, obdrželi všichni předepisující lékaři vzdělávací balíček s cílem předcházet a/nebo minimalizovat riziko závažného poškození jater (potenciálně život ohrožujícího nebo fatálního) a informovat pacienty o nepředvídatelnosti těchto příhod. Balíček bude obsahovat následující části:

- Souhrn údajů o přípravku (SmPC) a příbalová informace (PIL);
- Informace pro lékaře ke zvládání rizika poškození jater;
- Karta pacienta,
- Formulář informovaného souhlasu s léčbou.

Informace pro lékaře ke zvládání rizika poškození jater mají zdravotnické pracovníky informovat o:

- Nepředvídatelném riziku závažného a potenciálně život ohrožujícího poškození jater kdykoliv během léčby a ještě několik měsíců po podání poslední dávky.
- Kontraindikaci u všech pacientů s již existujícím onemocněním jater nebo poruchou funkce jater.
- Doporučení nezačínat léčbu u pacientů s autoimunitními onemocněními (jinými než roztroušená skleróza).
- Nutnosti provést screening hepatitidy B a C před zahájením léčby a nutnosti doporučit pacientům s pozitivním výsledkem testu na HBV nebo HCV infekci, aby se obrátili na lékaře specializovaného na léčbu těchto onemocnění.
- Doporučení nezačínat léčbu přípravkem Zinbryta u pacientů s hladinami ALT nebo AST ≥ 2 násobek ULN a doporučení ukončit léčbu u pacientů s hladinami ALT nebo AST ≥ 3 násobek ULN.
- Důležitosti monitorování hepatálních funkcí (hodnoty AST, ALT a celkového bilirubinu) alespoň jednou za měsíc (nebo častěji, dle klinické indikace) v co nejkratším časovém období před každým podáním přípravku a po dobu 6 měsíců po podání poslední dávky.
- Postupu u pacientů, kterým je podáván přípravek Zinbryta a kteří mají známky a příznaky možného poškození jater, včetně případů vyžadujících ukončení léčby, rozhodování ohledně další terapie a okamžitého odeslání k hepatologovi.
- Nutnosti postupovat obezřetně v souvislosti se souběžným používáním jiných hepatotoxických léků.
- Nutnosti poskytnout pacientovi Kartu pacienta a Formulář informovaného souhlasu s léčbou, před zahájením léčby přípravkem Zinbryta prodiskutovat s pacientem jejich obsah, informovat pacienty o riziku poškození jater, nutnosti pravidelného monitorování jaterních funkcí a o známkách a sledování příznaků naznačujících hepatální dysfunkci.

Karta pacienta má:

- Být navržena tak, aby umožnila lékařům podat informace pacientům ve srozumitelné podobě.
- Informovat pacienty o nepředvídatelném riziku závažného a potenciálně fatálního poškození jater kdykoliv během léčby a po dobu až několika měsíců po ukončení léčby.
- Informovat pacienty o nutnosti monitorovat funkce jater během léčby a po dobu 6 měsíců po poslední dávce přípravku Zinbryta.
- Poučit pacienty o důležitosti:
 - dodržování schématu měsíčního testování funkce jater (nebo častějšího, dle klinické indikace během léčby),
 - rozpoznání příznaků a známek možného poškození jater, aby byli schopni identifikovat situace, kdy je nutné okamžitě kontaktovat lékaře.

Formulář informovaného souhlasu s léčbou má za cíl poskytnout pacientům informace o riziku závažného poškození jater. Má obsahovat následující části:

- Potvrzení, že před zahájením (opětovným zahájením) léčby:
 - Lékař a pacient projednali riziko závažného a potenciálně fatálního poškození jater a nepředvídatelný charakter takovýchto reakcí a možnost nutného převedení na jinou léčbu v případě nálezů hodnot ALT nebo AST > 3násobek ULN.
 - Pacient rozumí poskytnutým informacím o rizicích.
 - Pacient obdržel jeden výtisk Formuláře informovaného souhlasu s léčbou.
 - Pacient obdržel Kartu pacienta.
- Důležitost monitorování funkce jater, minimálně jednou měsíčně během léčby (nebo častěji, dle klinické indikace) a po dobu 6 měsíců po podání poslední dávky.
- Důležitost rozpoznání známek a příznaků, které mohou naznačovat poškození jater a v případě, že některý z těchto případů nastane, nutnost okamžitého kontaktování lékaře.
- Údaje o pacientovi, jeho podpis a datum.
- Jméno předepisujícího lékaře, jeho podpis a datum.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zinbryta 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Zinbryta 150 mg injekční roztok v předplněném peru

daclizumabum beta

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje daclizumabum beta 150 mg v 1 ml.

Jedno předplněné pero obsahuje daclizumabum beta 150 mg v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Natrium-sukcinát, kyselina jantarová, chlorid sodný, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka

1 předplněné pero

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

Zde otevřít

Zde odtrhnout

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Přípravek je možné uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) nepřerušeně po dobu až 30 dní. Po uchovávání při pokojové teplotě nesmí být přípravek vrácen zpět do chladničky.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zinbryta

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VÍCEČETNÉ BALENÍ VNĚJŠÍ KRABÍČKA (s blue boxem)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zinbryta 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Zinbryta 150 mg injekční roztok v předplněném peru

daclizumabum beta

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje daclizumabum beta 150 mg v 1 ml.

Jedno předplněné pero obsahuje daclizumabum beta 150 mg v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Natrium-sukcinát, kyselina jantarová, chlorid sodný, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Vícečetné balení: 3 (3 balení po 1) předplněné injekční stříkačky.

Vícečetné balení: 3 (3 balení po 1) předplněná pera.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Přípravek je možné uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) nepřerušeně po dobu až 30 dní. Po uchovávání při pokojové teplotě nesmí být přípravek vrácen zpět do chladničky.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zinbryta

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VÍCEČETNÉ BALENÍ VNITŘNÍ KRABÍČKA (bez blue boxu)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zinbryta 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Zinbryta 150 mg injekční roztok v předplněném peru

daclizumabum beta

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje daclizumabum beta 150 mg v 1 ml.

Jedno předplněné pero obsahuje daclizumabum beta 150 mg v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Natrium-sukcinát, kyselina jantarová, chlorid sodný, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka. Součást vícečetného balení, nesmí být prodáváno samostatně.

1 předplněné pero. Součást vícečetného balení, nesmí být prodáváno samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

zde otevřít

zde odtrhnout

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Přípravek je možné uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) nepřerušeně po dobu až 30 dní. Po uchovávání při pokojové teplotě nesmí být přípravek vrácen zpět do chladničky.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zinbryta

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek na předplněné injekční stříkačce****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Zinbryta 150 mg injekce
daclizumabum beta
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek na předplněném peru****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Zinbryta 150 mg injekce
daclizumabum beta
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Zinbryta 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Zinbryta 150 mg injekční roztok v předplněném peru

dacalizumabum beta

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

Kromě této příbalové informace obdržíte od svého lékaře i Kartu pacienta. Karta pacienta obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete znát před zahájením léčby přípravkem Zinbryta a během této léčby.

- Ponechte si příbalovou informaci a Kartu pacienta pro případ, že si je budete potřebovat přečíst znovu. Ponechte si příbalovou informaci a Kartu pacienta u sebe po celou dobu léčby a dále ještě 6 měsíců po poslední dávce přípravku Zinbryta, protože nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i po ukončení léčby.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zinbryta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zinbryta používat
3. Jak se přípravek Zinbryta používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zinbryta uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod na injekční podání přípravku Zinbryta

1. Co je přípravek Zinbryta a k čemu se používá

Léčivou látkou v přípravku Zinbryta je daklizumab beta. Jedná se o druh přípravku nazývaný monoklonální protilátka.

K čemu se přípravek Zinbryta používá

Přípravek Zinbryta se používá k léčbě relabujících (opětovně se vracejících) forem roztroušené sklerózy (RS) u dospělých, u kterých nedošlo k odpovědi na léčbu navzdory použití alespoň dvou způsobů léčby RS a kterým nelze předepsat jinou léčbu.

Při RS imunitní systém způsobuje zánět, který poškozuje ochrannou vrstvu (nazývanou myelin) obklopující nervy centrálního nervového systému (včetně mozku a míchy). Ztráta myelinu se nazývá demyelinizace. To má za následek, že nervy přestanou správně pracovat.

Pacienti s relabující formou RS mají opakované ataky (relapsy) příznaků postižení nervového systému, které jsou způsobeny tím, že nervy nepracují správně. Tyto příznaky se u jednotlivých pacientů liší, ale obvykle zahrnují potíže při chůzi, problémy se zrakem či udržením rovnováhy.

Příznaky mohou po odeznění relapsu zcela vymizet, ale postupem času může dojít k tomu, že některé problémy přetrvávají i mezi jednotlivými relapsy a mohou zasahovat do každodenních činností.

Jak přípravek Zinbryta působí

Přípravek Zinbryta působí tak, že zabraňuje imunitnímu systému, aby poškozoval mozek a míchu.

To může pomoci snížit počet relapsů, které máte, a zpomalit invalidizující účinky RS. Přestože léčba přípravkem Zinbryta RS nevyлéčí, může zabránit zhoršování Vašeho stavu. Lékař rozhodne, zda je pro Vás přípravek Zinbryta vhodným lékem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zinbryta používat

Nepoužívejte přípravek Zinbryta

- Jestliže jste v minulosti měl(a) závažnou alergickou reakci na jakoukoli formu daklizumabu, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku, uvedenou v bodě 6.
- Jestliže máte problémy s játry.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Zinbryta se poraďte se svým lékařem:

- Jestliže máte kromě RS jiné autoimunitní onemocnění.
- Jestliže užíváte, v nedávné době jste užíval(a) nebo možná budete užívat jakékoliv jiné léky nebo rostlinné doplňky. Lékař posoudí, zda některé z léků či doplňků, které užíváte, mají nežádoucí účinky na játra a zda máte i nadále pokračovat v jejich užívání souběžně s léčbou přípravkem Zinbryta.
- Jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) **depresi**.
- Jestliže máte **závažnou infekci**, jako je například zápal plic.
- Jestliže jste někdy měl(a) **tuberkulózu** (nazývanou též TBC) nebo žijete v oblasti, kde jsou infekce TBC časté, může být riziko TBC u Vás vyšší. Před zahájením léčby přípravkem Zinbryta můžete být testován(a) na TBC a během léčby budete monitorován(a).

Možné problémy s játry

Přípravek Zinbryta může způsobit závažné problémy s játry, které mohou být život ohrožující nebo mohou skončit úmrtím. Závažné problémy s játry mohou nastat časně po zahájení léčby přípravkem Zinbryta, kdykoliv během léčby a také několik měsíců po ukončení léčby. Přestože jste v minulosti neměl(a) žádné problémy s játry, lékař Vám odebere vzorek krve, aby vyšetřil funkci jater. Bude nutné provést:

- **krevní testy před zahájením** léčby, aby se zkontrolovala funkce jater a zda nemáte hepatitidu B nebo C. Pokud se při krevních testech ukáže, že máte problémy s játry, lékař rozhodne, zda bude léčba přípravkem Zinbryta zahájena.
- alespoň jednou **měsíčně krevní testy během** léčby, v co nejkratším časovém období před každým podáním přípravku Zinbryta a případně častěji, pokud lékař rozhodne, že je to nutné,
- krevní testy **po dobu 6 měsíců po ukončení** léčby. Nežádoucí účinky se mohou projevit i po ukončení léčby přípravkem Zinbryta (viz Závažné nežádoucí účinky uvedené v bodě 4).

Je velice důležité, abyste pravidelně podstupoval(a) krevní testy. Pokud nepodstoupíte naplánované krevní testy, lékař může rozhodnout o ukončení léčby přípravkem Zinbryta.

Obdržíte Kartu pacienta, kde naleznete další informace o tom, na co si máte během používání přípravku Zinbryta dávat pozor. Tuto kartu noste během léčby a 6 měsíců po ukončení léčby při sobě. V případě jakékoliv léčby, i když se nebude jednat o léčbu roztroušené sklerózy, ukažte Kartu pacienta lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Pokud se u Vás objeví kterýkoliv z následujících příznaků, okamžitě kontaktujte svého lékaře:

- pocit na zvracení neznámého původu (nevolnost),
- zvracení,

- bolest břicha,
- zvýšená únava,
- ztráta chuti k jídlu,
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma,
- tmavé (čajové) zabarvení moči.

Tyto příznaky mohou naznačovat problémy s játry. Jestliže se u Vás vyskytnou problémy s játry, Váš neurolog může léčbu přípravkem Zinbryta ukončit a doporučit Vás k hepatologovi (specialistovi na játra) (viz bod 4. *Možné nežádoucí účinky*) na léčbu jater (hepatologovi) uvedených níže, ihned se spojte se svým lékařem" nebo zdravotní sestře. jakoukoliv léčbu, i tako.

Děti a dospívající

Přípravek Zinbryta **není určen k použití** u dětí a dospívajících mladších 18 let. Bezpečnost a účinnost přípravku Zinbryta nejsou v této věkové skupině známy.

Starší populace

Přípravek Zinbryta byl na pacientech starších 55 let testován pouze v omezené míře. Pokud je Vám více než 55 let, lékař Vám přesto může přípravek Zinbryta předepsat.

Další léčivé přípravky a přípravek Zinbryta

Informujte svého lékaře o všech lécích či rostlinných doplncích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Lékař posoudí, zda některé z léků či doplňků, které užíváte, mají nežádoucí účinky na játra a zda máte i nadále pokračovat v jejich užívání souběžně s léčbou přípravkem Zinbryta.

Očkování

Jestliže se potřebujete nechat očkovat, zeptejte se nejdříve svého lékaře, protože přípravek Zinbryta může mít vliv na účinek očkovací látky. U pacientů léčených přípravkem Zinbryta nebylo prokázáno snížení účinnosti vakcíny proti sezónní chřipce (neaktivní vakcína). Účinek přípravku Zinbryta na jiné vakcíny (živé vakcíny) však není znám.

Těhotenství a kojení

Jelikož jsou údaje o podávání přípravku Zinbryta těhotným ženám omezené, je nutno zvážit prospěšnost léčby pro matku a riziko pro dítě. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Není známo, zda se přípravek Zinbryta vylučuje do lidského mateřského mléka. Lékař Vám poradí, jak se rozhodnout, zda máte ukončit kojení či léčbu přípravkem Zinbryta.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že přípravek Zinbryta ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje. Lékař Vám sdělí, zda Vám Vaše onemocnění umožňuje bezpečně řídit vozidla a obsluhovat stroje.

Přípravek Zinbryta obsahuje malé množství sodíku

Jedna dávka přípravku Zinbryta obsahuje 0,14 mmol sodíku. To znamená, že v podstatě je "bez sodíku" a přípravek tudíž mohou používat i pacienti na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se přípravek Zinbryta používá

Přípravek Zinbryta Vám předepíše lékař, který má zkušenosti s léčbou RS.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Doporučená dávka

Dávka přípravku Zinbryta je 150 mg jednou za měsíc.

Snažte se podávat si injekci přípravku Zinbryta každý měsíc ve stejný den, abyste si datum podání injekce snadno zapamatoval(a). Podávejte si injekci například první den každého měsíce.

Během léčby budete také muset každý měsíc, v co nejkratším časovém období před každou dávkou přípravku Zinbryta, podstoupit krevní testy ke kontrole funkce jater. Pokud lékař rozhodne, že je to nezbytné, budete tyto testy podstupovat častěji. Je velice důležité, abyste tento test nevynechal(a). Zkuste si datum odběru krve pro každý měsíc pevně stanovit. Jestliže se domníváte, že jste krevní odběr vynechal(a), kontaktujte svého lékaře.

Podávání injekce pacientem

Přípravek Zinbryta se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekce) do stehna, břicha či zadní strany paže. Podrobné pokyny o podání injekce přípravku Zinbryta jsou uvedeny v bodě 7. *Návod na injekční podání přípravku Zinbryta.*

Lékař nebo zdravotní sestra Vás mají náležitě zacvičit, abyste si injekci přípravku Zinbryta mohl(a) podávat sám(sama). Přečtěte si a dodržujte pokyny uvedené v návodu v bodě 7. *Návod na injekční podání přípravku Zinbryta.*

Máte-li se zacházením s injekční stříkačkou/perem problémy, obraťte se na svého lékaře nebo zdravotní sestru, kteří Vám s podáním injekce pomohou.

Jak dlouho používat přípravek Zinbryta

Lékař Vám sdělí, jak dlouho budete muset přípravek Zinbryta používat. Pokud Vás o to lékař nepožádá, neprovádějte žádné změny.

Pokud Vám lékař sdělil, abyste přípravek Zinbryta přestal(a) používat, nezačínějte ho používat znovu, pokud Vám k tomu lékař nedá pokyn. Pokud onemocnění RS neodpovídá na léčbu přípravkem Zinbryta, může lékař rozhodnout o ukončení léčby přípravkem Zinbryta.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Zinbryta, než jste měl(a)

Jestliže jste si podal(a) více injekcí, než je obvyklá dávka, a zaznamenal(a) jste jakékoliv nežádoucí účinky nebo máte obavy, obraťte se na svého lékaře nebo zdravotní sestru. Jsou známy případy, kdy byla pacientům podána dvojnásobná dávka přípravku Zinbryta oproti doporučené dávce a nebyly zaznamenány žádné mimořádné závažné nežádoucí účinky.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Zinbryta

Přípravek Zinbryta se podává injekčně jednou za měsíc. Snažte se podávat si injekci přípravku Zinbryta každý měsíc ve stejný den, abyste si datum podání injekce snadno zapamatoval(a).

- Jestliže jste si zapomněl(a) dávku podat a od data plánovaného podání injekce neuplynuly ještě více než 2 týdny, podejte si injekci co nejdříve, jak to bude možné. Potom pokračujte jako obvykle a dodržujte zvolený den pro podávání injekce.
- Pokud od vynechání dávky (od data plánovaného podání injekce) uplynuly více než 2 týdny, zapomenutou dávku vynechejte úplně a další dávku si podejte v obvyklý den.

V žádném případě nepoužijte dvě injekce najednou, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. **Nesnažte se tyto nežádoucí účinky léčit sám(sama)**, ale obraťte se na svého lékaře nebo

zdravotní sestru. V případě výskytu některých nežádoucích účinků může Váš lékař léčbu přerušit a doporučit Vás ke specialistovi.

Závažné nežádoucí účinky:

Porucha funkce jater:

(časté – mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- pocit na zvracení neznámého původu (nevolnost),
- zvracení,
- bolest břicha,
- zvýšená únava,
- ztráta chuti k jídlu (anorexie),
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma,
- tmavé (čajové) zbarvení moči.

(méně časté – mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- těžký zánět jater, který může být život ohrožující nebo může mít za následek úmrtí.

Ihned kontaktujte svého lékaře. Může se jednat o příznaky závažné poruchy funkce jater. Více informací o těchto nežádoucích účincích naleznete v Kartě pacienta.

Kožní reakce:

(časté – mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- závažná rozsáhlá vyrážka.

Deprese:

(méně časté – mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- pocit neobvyklého smutku, beznaděje či negativní pocity vůči sobě samému,
- podrážděnost, lehké rozrušení,
- nervozita, úzkost,
- sebevražedné myšlenky či myšlenky na sebepoškození.

Plicní infekce:

(časté – mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- plicní infekce (např. zápal plic, zánět průdušek)

Nízký počet červených krvinek (autoimunitní hemolytická anémie):

(méně časté – mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- bledost
- zvýšená únava
- tmavá moč
- dušnost
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma

Zvýšená únava, tmavá moč a zežloutnutí kůže nebo očního bělma mohou být také příznaky poruchy funkce jater, viz bod výše Porucha funkce jater.

Zánět zažívacího ústrojí (kolitida):

(časté – mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- přetrvávající průjem,
- bolest břicha,
- horečka,
- krev ve stolici.

Bolest břicha může být rovněž příznakem poruchy funkce jater, viz bod výše Porucha funkce jater.

Nízká hladina určitého typu bílých krvinek (nazývaných lymfocyty):

Přípravek Zinbryta Vám může snížit hladinu těchto bílých krvinek, proto budete každé 3 měsíce absolvovat krevní testy.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli ze závažných nežádoucích účinků, **ihned kontaktujte svého lékaře.**

Ostatní nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- infekce dýchacích cest, např. kašel či nachlazení (zánět sliznice nosohltanu, infekce horních cest dýchacích),
- zvýšení hladiny jaterních enzymů v krvi (prokáže se při krevních testech).

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- chřipka,
- bolest v krku, zánět mandlí (zánět hltanu, zánět hrtanu),
- rýma,
- kožní vyrážka včetně zanícení, podráždění, svědění, odlupování či suchosti pokožky (dermatitida, ekzém, lupénka),
- kožní infekce (folikulitida - zánět vlasového míšku, akné),
- snížení počtu bílých krvinek (prokáže se při krevních testech),
- zvýšení tělesné teploty (horečka),
- zanícení či zvětšení lymfatických uzlin (lymfadenopatie, lymfadenitida - zánět mizních uzlin),
- průjem,
- změny v krvi (anémie), které mohou způsobit únavu.

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- poruchy imunity, které mohou postihnout plíce, kůži a lymfatické uzliny (sarkoidóza)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nesnažte se nežádoucí účinky léčit sám(sama). Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zinbryta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za "EXP". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku/**pero** přípravku Zinbryta v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Balení otevřete, pouze pokud budete potřebovat novou injekční stříkačku/**pero**.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).
o Chraňte před mrazem. Jakýkoli náhodně zmrazený přípravek Zinbryta zlikvidujte.
- Pokud není chladnička k dispozici, je možné injekční stříkačky/**pera** přípravku Zinbryta uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) v původním obalu po dobu až 30 dní.

- o Ujistěte se, že doba, po kterou je přípravek Zinbryta mimo chladničku, není delší než 30 dní.
- o Jestliže byl přípravek Zinbryta uchováván mimo chladničku po dobu delší než celkem 30 dní, nebo pokud si nejste jistý(á), jak dlouho byl přípravek Zinbryta uchováván při pokojové teplotě, injekční stříkačku/pero zlikvidujte (viz bod 7. *Návod na injekční podání přípravku Zinbryta*).
- Po zahřátí na pokojovou teplotu nedávejte přípravek Zinbryta zpět do chladničky.

Další informace

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete následujícího:

- Jestliže je injekční stříkačka/pero prasklá(é) nebo rozbitá(é).
- Jestliže je roztok zakalený nebo jsou-li v něm vidět plovoucí částice.
- Jestliže roztok není bezbarvý až nažloutlý.
- Jestliže pero spadlo na zem nebo je viditelně poškozené.

Likvidace

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zinbryta obsahuje

Léčivou látkou je: daclizumabum beta.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje daclizumabum beta 150 mg v 1 ml injekčního roztoku.

Jedno předplněné pero obsahuje daclizumabum beta 150 mg v 1 ml injekčního roztoku.

Dalšími složkami jsou: natrium-sukcinát, kyselina jantarová, chlorid sodný, polysorbát 80, voda pro injekci (přečtěte si bod 2. *Přípravek Zinbryta obsahuje malé množství sodíku*).

Jak přípravek Zinbryta vypadá a co obsahuje toto balení

Zinbryta je bezbarvá až nažloutlá, čirá až opalescentní tekutina v injekční stříkačce/peru.

Velikosti balení: Jedno balení přípravku obsahuje jednu předplněnou skleněnou injekční stříkačku/jedno předplněné pero s nasazenou jehlou připravenou k injekčnímu podání. Dostupné je rovněž i vícečetné balení, které obsahuje tři balení po jedné injekční stříkačce/jednom peru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Velká Británie

Výrobce

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød
DK-3400
Dánsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.
☎ +32 2 219 12 18

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
☎ +420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
☎ +45 77 41 57 57

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
☎ +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.
☎ +32 2 219 12 18

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
☎ +36 (1) 899 9883

Malta

Pharma MT limited
☎ +356 213 37008/9

Deutschland

Biogen GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
☎ +372 617 7410

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
☎ +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
☎ +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
☎ +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
☎ +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
☎ +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
☎ +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
☎ +357 22 769946

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
☎ +371 678 93561

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
☎ +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
☎ +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
☎ +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica
Unipessoal, Lda
☎ +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
☎ +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
☎ +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited
☎ +44 (0) 1628 50 1000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Návod na druhé straně ➞

7. Návod na injekční podání přípravku Zinbryta

Jak přípravek Zinbryta injekčně podávat

Přečtěte si tento návod k použití dříve, než začnete přípravek Zinbryta používat a pokaždé, když dostanete nové balení. Nové balení může obsahovat nové informace. Tato informace nenahrazuje konzultaci s Vaším lékařem nebo zdravotní sestrou o Vašem zdravotním stavu a léčbě.

Poznámka:

- **Před prvním použitím předplněné injekční stříkačky přípravku Zinbryta** Vám nebo osobě, která o Vás pečuje, musí lékař nebo zdravotní sestra ukázat, jak si připravit a podat injekci pomocí předplněné injekční stříkačky přípravku Zinbryta.
- ▲ **Nepoužívejte** více než jednu předplněnou injekční stříkačku za měsíc.
- Předplněná injekční stříkačka přípravku Zinbryta je určena pouze k podkožnímu podání (subkutánní injekce).
- **Každá předplněná injekční stříkačka přípravku Zinbryta je určena pouze pro jedno použití a nelze ji znovu použít. Nedávejte** předplněnou injekční stříkačku přípravku Zinbryta žádné jiné osobě.

Co budete k podání injekce přípravku Zinbryta potřebovat

- Předplněnou injekční stříkačku přípravku Zinbryta



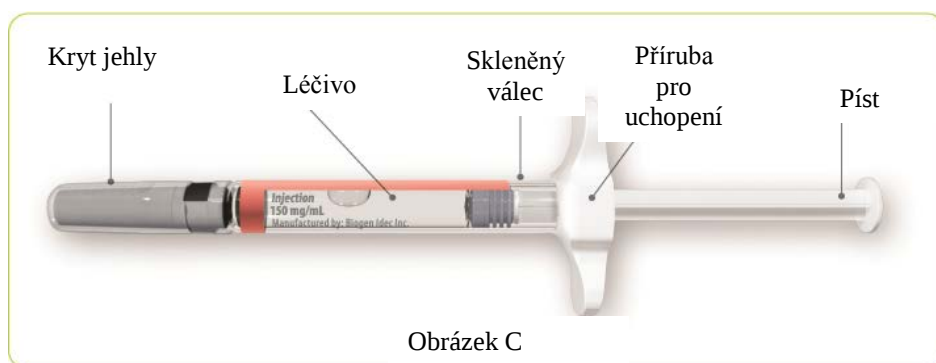
Další pomůcky, které nejsou součástí balení (viz obrázek B):

- tampon napuštěný alkoholem
- gázový polštářek
- adhezivní (samolepicí) obvaz nebo náplast

Zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, jak zlikvidovat použité injekční stříkačky.



Součásti předplněné injekční stříkačky přípravku Zinbryta (viz obrázek C)



Léčivý přípravek již není registrován

Příprava na podání injekce

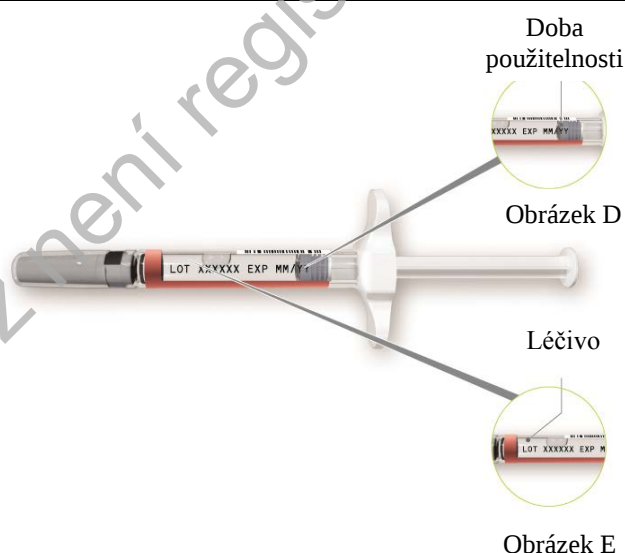
Poznámka:

- **Než si připravíte injekci k podání, vyjměte z chladničky injekční stříkačku a nechte ji zahřát na pokojovou teplotu. To trvá zhruba 30 minut.**
 - ▲ K zahřátí předplněné injekční stříkačky přípravku Zinbryta **nepoužívejte** vnější zdroje tepla, jako je horká voda.
 - Příruba umožní lepší uchopení injekční stříkačky a musí zůstat připojená.
- 1. Připravte si pomůcky a umyjte si ruce**
- Najděte si dobře osvětlenou, čistou, rovnou plochu, jako např. stůl. Připravte si veškeré pomůcky, které budete potřebovat, abyste si injekci mohl(a) sám(sama) podat, nebo aby Vám mohla být podána.
 - Umyjte si ruce mýdlem a vodou.

2. Zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku přípravku Zinbryta

- Zkontrolujte dobu použitelnosti uvedenou na předplněné injekční stříkačce přípravku Zinbryta (viz obrázek D).
 - ▲ **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku přípravku Zinbryta po uplynutí doby použitelnosti.

- Zkontrolujte, zda je léčivo Zinbryta bezbarvé až nažloutlé (viz obrázek E).
 - ▲ **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku přípravku Zinbryta, jestliže je tekutina zakalená nebo obsahuje-li plovoucí částice.
 - V léčivu Zinbryta můžete vidět vzduchové bubliny. To je normální a bubliny není třeba před podáním injekce vytlačovat.



Podání injekce

3. Zvolte a očistěte místo podání injekce

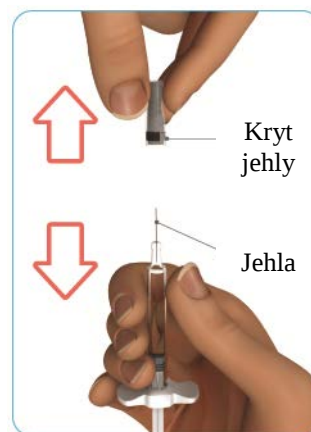
- Předplněná injekční stříkačka přípravku Zinbryta je určena k podkožnímu podání (subkutánní injekce).
- Předplněná injekční stříkačka přípravku Zinbryta má být aplikována do stehna, břicha nebo zadní strany paže (viz obrázek F)
- ▲ Injekci **nepodávejte** přímo do pupku.
- ▲ Injekci **nepodávejte** do místa na těle, kde je kůže podrážděná, citlivá, zarudlá, pohmožděná, potetovaná, zanícená či zjizvená.
- Zvolte si místo podání injekce a otřete kůži tamponem napuštěným alkoholem.
- Před podáním injekce nechte zvolené místo podání oschnout.
- ▲ Před podáním injekce se tohoto místa již **nedotýkejte**, ani na něj **nefoukejte**.



Obrázek F

4. Odstraňte kryt jehly

- Jednou rukou uchopte injekční stříkačku za skleněný válec. Dbejte na to, abyste touto rukou netlačil(a) na přírubu. Druhou rukou pevně uchopte kryt jehly a stáhněte jej z jehly v přímém směru (viz obrázek G).
- ▲ Při odstraňování krytu jehly **postupujte opatrně**, abyste se o jehlu neporanil(a).
- ▲ **Nedotýkejte** se jehly.
- ▲ **Upozornění** – Kryt jehly na předplněnou injekční stříkačku přípravku Zinbryta znovu **nenasazujte**. Mohl(a) byste se o jehlu poranit.



Obrázek G

5. Jemně stiskněte kůži v místě podání injekce	
• Palcem a ukazováčkem jemně stiskněte kůži v okolí očištěného místa pro podání injekce tak, aby vznikla kožní řasa (viz obrázek H).	 Obrázek H
6. Aplikujte injekci	
• Držte předplněnou injekční stříkačku přípravku Zinbryta pod úhlem 45°-90° k místu podání injekce (viz obrázek I). Jehlu rychle vpíchněte přímo do kožního ohybu. Do kůže musí proniknout celá jehla (viz obrázek I). • Po vpíchnutí celé jehly kůži uvolněte. ▲ Netahejte za píst injekční stříkačky zpětným pohybem.	 Obrázek I
• Pomalu stlačujte píst, dokud se injekční stříkačka zcela nevyprázdní (viz obrázek J). ▲ Dokud nebude píst úplně zatlačen, předplněnou injekční stříkačku přípravku Zinbryta z místa vpichu nevytahujte.	 Obrázek J

7. Vytáhněte předplněnou injekční stříkačku z místa podání injekce	
- Vytáhněte jehlu přímým pohybem vzhůru (viz obrázek K). ▲ Upozornění – Kryt jehly na předplněnou injekční stříkačku přípravku Zinbryta znovu nenasazujte. Mohl(a) byste se o jehlu poranit. ▲ Předplněná injekční stříkačka přípravku Zinbryta není určena k opakovanému použití.	 Obrázek K
Po podání injekce	
8. Likvidace použité předplněné injekční stříkačky přípravku Zinbryta	
Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jak správně zlikvidovat použitou injekční stříkačku.	
9. Ošetřete místo podání injekce	
Dle potřeby přiložte na místo podání injekce gázový polštářek, obvaz či náplast.	

Všeobecná upozornění

- ▲ Předplněná injekční stříkačka přípravku Zinbryta **není určena** k opakovanému použití.
- ▲ Předplněnou injekční stříkačku přípravku Zinbryta **nedávejte** žádné další osobě.
- **Uchovávejte přeplněnou injekční stříkačku přípravku Zinbryta a veškeré ostatní léčivé přípravky mimo dosah a dohled dětí.**

Podmínky uchovávání

- Uchovávejte v chladničce při teplotě mezi 2 °C a 8 °C v původním uzavřeném obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Pokud je to nutné, je možné přípravek Zinbryta uchovávat mimo chladničku při teplotě do 30 °C v původním uzavřeném obalu po dobu až 30 dní.
- ▲ Po zahřátí na pokojovou teplotu **nedávejte** předplněnou injekční stříkačku přípravku Zinbryta zpět do chladničky.
- ▲ **Chraňte před mrazem a nevystavujte vysokým teplotám.**

7. Návod na injekční podání přípravku Zinbryta

Upozornění! Neodstraňujte víčko z pera, dokud nebudete připraven(a) aplikovat si injekci.

Přečtěte si tento návod k použití dříve, než začnete přípravek Zinbryta používat a pokaždé, když dostanete nové balení. Nové balení může obsahovat nové informace. Tato informace nenahrazuje konzultaci s Vaším lékařem nebo zdravotní sestrou o Vašem zdravotním stavu a léčbě.

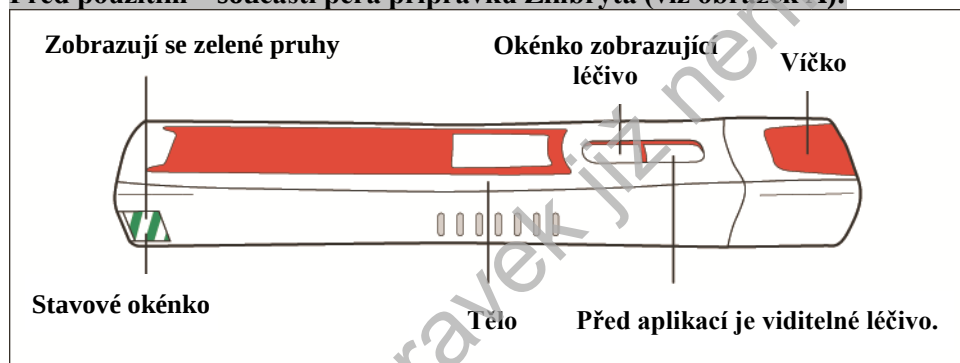
Poznámka:

- Před prvním použitím pera Vám nebo osobě, která o Vás pečuje, musí lékař nebo zdravotní sestra ukázat, jak si připravit a podat injekci pomocí pera.
- Pero je určeno pouze k podkožnímu podání (subkutánní injekce).
- Každé pero je určeno pouze pro jedno použití.
- **Nedávejte** pero žádné jiné osobě a ani **nepoužívejte** pero od nikoho jiného, aby nedošlo k přenosu infekce na jinou osobu či na Vás.
- **Nepoužívejte více než jedno** pero za měsíc.
- **Nepoužívejte** pero, pokud **spadlo na zem nebo je-li viditelně poškozené.**

Co budete k podání injekce pomocí pera přípravku Zinbryta potřebovat:

- 1 pero přípravku Zinbryta 150 mg (viz obrázek A)

Před použitím – součásti pera přípravku Zinbryta (viz obrázek A):



Obrázek A

Upozornění! Neodstraňujte víčko z pera, dokud nebudete připraven(a) aplikovat si injekci. Jestliže víčko odstraníte, na pero jej znovu nenasazujte. Opakované nasazení víčka na pero může způsobit, že se pero uzamkne.

Další pomůcky, které nejsou součástí balení (viz obrázek B):



Obrázek B

Příprava na podání injekce

1. Vyjměte pero z chladničky

a. Vyjměte pero z krabičky uložené v chladničce 30 minut před aplikací, aby se zahřálo na pokojovou teplotu.

▲ K zahřátí pera **nepoužívejte** vnější zdroje tepla, jako je horká voda.

2. Připravte si pomůcky a umyjte si ruce

a. Najděte si dobře osvětlenou, čistou, rovnou plochu, jako např. stůl. Připravte si veškeré pomůcky, které budete potřebovat, abyste si injekci mohl(a) podat, nebo aby Vám mohla být podána.

- Umyjte si ruce mýdlem a vodou.

3. Zkontrolujte pero přípravku Zinbryta (obrázek C)

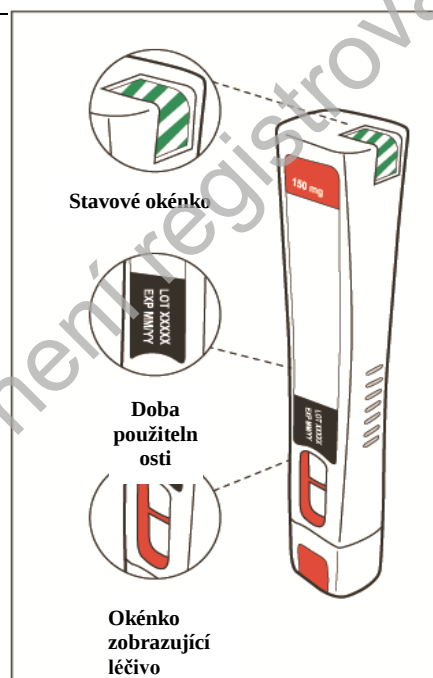
- a. Zkontrolujte stavové okénko. Ujistěte se, že ve stavovém okénku jsou vidět zelené pruhy.
- b. Zkontrolujte dobu použitelnosti.
- c. Zkontrolujte okénko zobrazující léčivo a ujistěte se, že je léčivo Zinbryta bezbarvé až nažloutlé.

▲ **Nepoužívejte** pero, jestliže:

- ve stavovém okénku **nevidíte zelené pruhy**,
- **uplynula doba použitelnosti**,
- **je tekutina zakalená nebo obsahuje-li plovoucí částice.**

Poznámka: V okénku zobrazujícím léčivo můžete vidět vzduchové bubliny. To je normální a nemá to vliv na Vaši dávku léčiva.

▲ **Nepoužívejte** pero, pokud **spadlo na zem nebo je-li viditelně poškozené.**



Obrázek C

4. Vyberte si a očistěte místo podání injekce

- a. Vyberte si místo podání injekce na stehnu, břiše nebo na zadní části paže (viz vyznačená místa na obrázku D).
- Jestliže jsou některá místa pro aplikaci pro Vás obtížně dosažitelná, požádejte o pomoc osobu, která o Vás pečuje a která byla zaškolená.

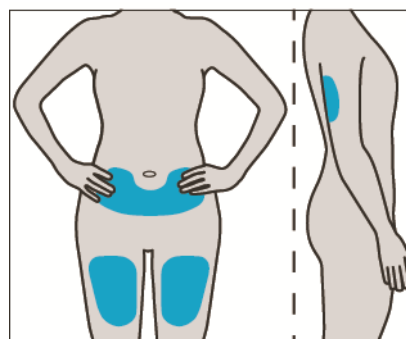
▲ Injekci **nepodávejte** do místa na těle, kde je kůže podrážděná, zarudlá, pohmožděná, potetovaná, zanícená či zjizvená.

▲ Injekci **nepodávejte** přímo do pupku.

- b. Otřete kůži tamponem napuštěným alkoholem.

▲ **Poznámka:** Před podáním injekce se tohoto místa již **nedotýkejte**, ani na něj **nefoukejte**.

- c. Před podáním injekce nechte zvolené místo pro aplikaci injekce oschnout.



Obrázek D

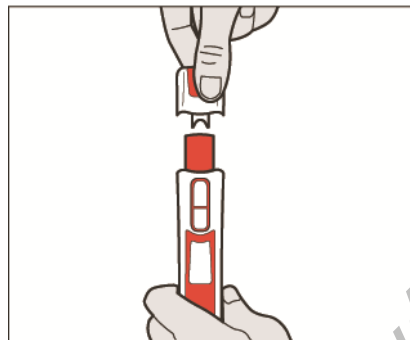
Podání injekce

5. Odstraňte víčko z pera přípravku Zinbryta

- a. Stáhněte víčko z pera v přímém směru a odložte je stranou (viz obrázek E). Pero je nyní připraveno k podání injekce.

⚠ **Upozornění! Nedotýkejte se krytu jehly, nečistěte jej a ani s ním nemanipulujte.** Mohl(a) byste se o jehlu poranit nebo se může pero uzamknout.

⚠ **Víčko na pero znovu nenasazujte.** Mohlo by dojít k uzamknutí pera.

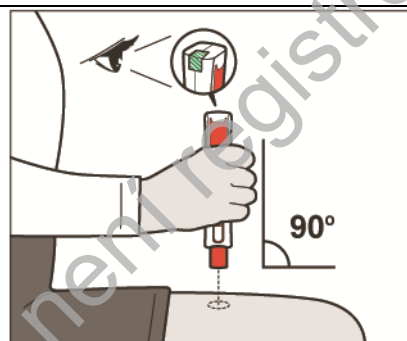


Obrázek E

6. Aplikujte injekci

- a. Držte pero nad zvoleným místem podání injekce. Ujistěte se, že ve stavovém okénku vidíte zelené pruhy (viz obrázek F).
- Pero držte kolmo k místu podání injekce.

Poznámka: Nepřikládejte pero na zvolené místo podání injekce, dokud nebudete připraven(a) si injekci aplikovat. Mohlo by dojít k náhodnému uzamknutí pera.



Obrázek F

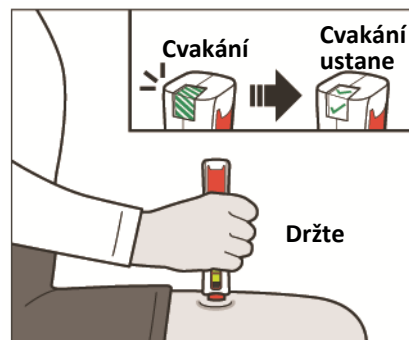
- b. Pevně zatlačte pero do místa podání injekce a držte jej. Uslyšíte “cvakání”. Znamená to, že probíhá aplikace injekce (viz obrázek G).



Obrázek G

- c. Pero pevně držte v místě podání injekce, dokud „cvakání“ neustane (viz obrázek H).

⚠ Dokud neustane “cvakání” a dokud ve stavovém okénku neuvidíte zelené zaškrtačkové symboly, pero z místa podání injekce **nezvedejte**.



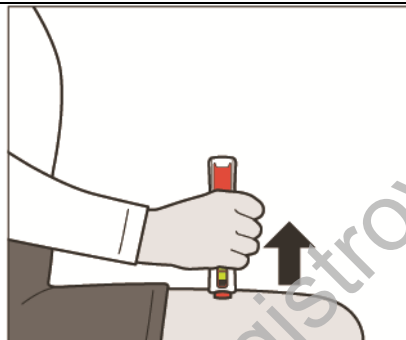
Obrázek H

⚠ Upozornění! Pokud po pokusu o podání injekce **neslyšíte „cvakání“ nebo nevidíte zelené zaškrťovací symboly** ve stavovém okénku, mohlo dojít k uzamknutí pera a aplikace injekce se neuskutečnila. **Kontaktujte Vašeho lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.**

7. Vytáhněte pero přípravku Zinbryta z místa podání injekce

a. Až „cvakání“ ustane, zvedněte pero z místa podání injekce. Vysune se kryt jehly, který jehlu zakryje, a uzamkne se (viz obrázek I).

- Jestliže v místě podání injekce spatříte krev, seřete ji gázovým polštářkem a použijte obvaz nebo místo přelepte náplastí.



Obrázek I

8. Ujistěte se, že jste si podal(a) / byla Vám podána plná dávka přípravku Zinbryta (viz obrázek J).

a. Zkontrolujte stavové okénko. Měl(a) byste vidět zelené zaškrťovací symboly.

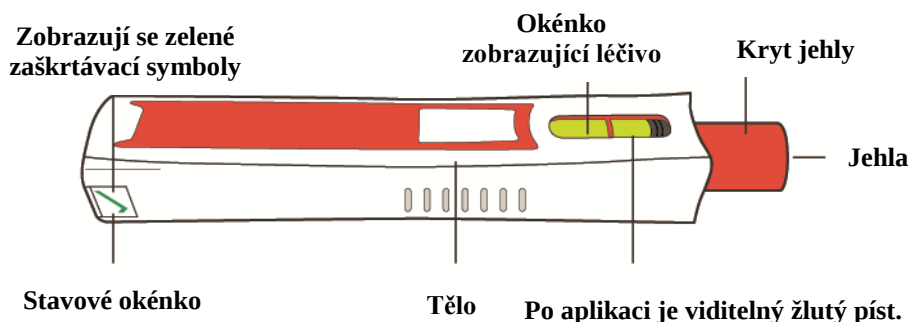
b. Zkontrolujte okénko zobrazující léčivo. Měl(a) byste vidět žlutý píst.



Obrázek J

Po podání injekce

Po použití – součásti pera přípravku Zinbryta (viz obrázek K):



Obrázek K

Poznámka: Po odejmutí pera z místa podání injekce se kryt jehly uzamkne, aby nedošlo k poranění jehlou. Víčko na pero znovu nenasazujte.

9. Likvidace použitých per přípravku Zinbryta

- Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jak správně zlikvidovat použitá pera.
- ▲ Víčko na pero znovu nenasazujte.

10. Ošetřete místo podání injekce

- Dle potřeby přiložte na místo podání injekce gázový polštářek, obvaz či náplast.

Podmínky uchovávání

- Uchovávejte v chladničce při teplotě mezi 2 °C a 8 °C v původním uzavřeném obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Pokud je to nutné, je možné přípravek Zinbryta uchovávat mimo chladničku při teplotě do 30 °C v původním uzavřeném obalu po dobu až 30 dní.
- ▲ Po zahřátí na pokojovou teplotu **nedávejte** pero přípravku Zinbryta zpět do chladničky.
- ▲ **Chraňte před mrazem a nevystavujte** vysokým teplotám.
- Uchovávejte pero přípravku Zinbryta a veškeré ostatní léčivé přípravky mimo dosah a dohled dětí.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Léčivý přípravek již není registrován

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) daklizumabu beta dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Sarkoidóza

V klinických hodnoceních bylo celkem hlášeno dvanáct případů sarkoidózy potvrzených zdravotnickými pracovníky. V žádném z těchto případů nebyly hlášeny rizikové faktory nebo jiná možná etiologie. Je znám možný mechanismus účinku vzniku sarkoidózy vzhledem k imunomodulačním účinkům daklizumabu beta a účasti daklizumabu beta na vzniku jiných imunitně zprostředkovaných příhod. Kauzální souvislost mezi působením daklizumabu beta a sarkoidózou je považována za možnou.

Kolitida

Během tohoto období byly zaznamenány čtyři nové závažné případy kolitidy potvrzené zdravotnickými pracovníky. V klinických hodnoceních bylo celkem hlášeno 24 případů kolitidy. Je znám možný mechanismus účinku vzniku kolitidy vzhledem k imunomodulačním vlastnostem daklizumabu beta a účasti daklizumabu beta na vzniku jiných imunitně zprostředkovaných příhod. Kauzální souvislost mezi působením daklizumabu beta a kolitidou je považována za možnou.

Bod 4.8 souhrnu údajů o přípravku (SmPC) byl revidován přidáním nežádoucího účinku sarkoidóza s frekvencí méně časté a nežádoucího účinku kolitida s frekvencí časté.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se daklizumabu beta výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících daklizumab beta zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.