

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zinbryta 150 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
Zinbryta 150 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 150 mg daclizumab beta i 1 ml injektionsvæske, opløsning.

Hver fyldt pen indeholder en fyldt injektionssprøjte med 150 mg daclizumab beta i 1 ml injektionsvæske, opløsning.

Daclizumab beta produceres i en pattedyrscellelinje (NS0) vha. rekombinant dna-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Farveløs til let gullig, klar til let opalescerende væske med pH 6.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zinbryta er indiceret til behandling af voksne patienter med attackvis multipel sklerose (MS), der har haft et utilstrækkeligt respons på mindst to sygdomsmodificerende behandlinger (*disease modifying therapies*, DMT'er) og hvor behandling med enhver anden DMT'er er kontraindiceret eller på anden vis ikke er egnet (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes af en læge med erfaring i behandling af multipel sklerose.

Dosering

Den anbefalede dosis er 150 mg Zinbryta som subkutan injektion én gang om måneden.

Patienten skal informeres om, at hvis en dosis glemmes, og det er inden for 2 uger fra den glemte dosis, skal den glemte dosis injiceres omgående og behandlingen derefter fortsætte i henhold til den oprindelige, månedlige doseringsplan.

Hvis en dosis glemmes, og der er gået mere end 2 uger fra den glemte dosis, skal den glemte dosis springes over og patienten vente indtil den næste, planlagte dosis og derefter fortsætte behandlingen i henhold til den oprindelige, månedlige doseringsplan.

Der må kun administreres én dosis ad gangen til at opveje en glemt dosis.

Særlige populationer

Ældre

Der var en begrænset erfaring med eksponering hos patienter over 55 år fra kliniske studier med daclizumab beta. Det er ikke klarlagt, om disse patienter reagerer anderledes sammenlignet med yngre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Daclizumab beta er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da renal udskillelse ikke er en primær eliminationsvej, betragtes dosisjustering ikke som nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Daclizumab beta er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Zinbryta er kontraindiceret hos patienter med forudeksisterende nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Zinbrytas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Zinbryta er til subkutan brug.

Det anbefales, at patienterne undervises i korrekt teknik, således at patienten selv kan indgive subkutane injektioner med den fyldte injektionssprøjte/fyldte pen. De sædvanlige injektionssteder for subkutane injektioner er lår, abdomen og bagsiden af overarmene.

Zinbryta leveres med kanylen påsat. Fyldte injektionssprøjter/fyldte penne indeholder kun en enkelt dosis og skal kasseres efter brug.

Sikkerhedsforanstaltninger før håndtering og administration af lægemidlet

Når Zinbryta tages ud af køleskabet, skal det stå, indtil stuetemperatur er opnået (20-30°C) (cirka 30 minutter), før det indgives. Zinbryta må ikke opvarmes med eksterne varmekilder såsom varmt vand.

Dette lægemiddel må ikke anvendes, hvis:

- sprøjten/pennen er revnet eller itu
- injektionsvæsken er uklar eller indeholder partikler
- injektionsvæsken har en anden farve end farveløs til let gullig
- pennen er blevet tabt eller er synligt beskadiget.

4.3 Kontraindikationer

Zinbryta er kontraindiceret til patienter med alvorlig overfølsomhed (f.eks. anafylaksi eller anafylaktoide reaktioner) over for alle former af daclizumab eller over for et eller flere af hjælpestofferne i Zinbryta (se pkt. 6.1).

Forudeksisterende leversygdom eller nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Lever-skade

På grund af risikoen for leverskade, er anvendelsen af Zinbryta begrænset (se pkt. 4.1).

Alvorlig leverskade, herunder forhøjede aminotransferaser i serum og dødelige tilfælde af autoimmun hepatitis og fulminant leversvigt er forekommet hos patienter behandlet med Zinbryta (se pkt. 4.8).

Tilfældene forekom hurtigt efter behandlingen blev initieret, hos patienter, der fik gentagne behandlingsforløb, og flere måneder efter seponering.

Før behandlingen med Zinbryta indledes, skal aminotransferase- (ALAT og ASAT) og totale bilirubinniveauer i serum måles, og patienterne skal screenes for hepatitis B (HBV) og C (HCV). Initiering af behandling anbefales ikke hos patienter med ALAT eller ASAT ≥ 2 gange den øvre normalgrænse (ULN), og behandlingen er kontraindiceret hos patienter med forudeksisterende nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). For patienter, der tester positive for HBV- eller HCV-infektion, anbefales det at konsultere en læge med erfaring i at behandle HBV eller HCV. Initiering af behandling anbefales ikke hos patienter med andre samtidige autoimmunsygdomme end multipel sklerose i anamnesen.

Patientens aminotransferaser og totalt bilirubin i serum skal monitoreres mindst månedligt så tæt på hver administration som muligt, og hyppigere efter klinisk indikation under behandlingen og i op til 6 måneder efter den sidste Zinbryta-dosis. Det anbefales at seponere behandlingen hos patienter, der opnår niveauer af ALAT eller ASAT > 3 gange ULN, uanset bilirubin-niveauerne.

Patienterne skal informeres om risikoen for leverskade, behovet for periodisk monitorering, og advares om tegn og symptomer, der kunne tyde på leverdysfunktion. Hvis en patient udvikler kliniske tegn eller symptomer, der tyder på leverdysfunktion (dvs. uforklarlig kvalme, opkastning, abdominalsmerter, træthed, anoreksi eller icterus og/eller mørk urin), anbefales det at måle aminotransferaseniveauerne i serum omgående, seponere Zinbryta-behandlingen, og omgående henvise patienten til en hepatolog.

Det bør overvejes at seponere behandlingen, hvis der ikke opnås et tilstrækkeligt respons, eller hvis patienten ikke følger kravet til skemalagt monitorering af leverfunktionen.

Der rådes til forsigtighed, når lægemidler med et kendt hepatotoksisk potentiale, herunder ikke-receptpligtige præparater og naturlægemidler, administreres samtidigt med Zinbryta (se pkt. 4.5).

Se afsnittet nedenfor, 'Undervisningsvejledning', for oplysninger om vejledningen til læger i håndtering af risikoen for leverskader samt patientkortet, som anbefales til brug sammen med dette lægemiddel.

Undervisningsvejledning

Enhver læge, som har til hensigt at ordinere Zinbryta, skal være bekendt med vejledningen til læger i håndtering af risikoen for leverskader.

Lægen skal drøfte risikoen for leverskade med patienterne og give dem et patientkort.

Kortet informerer patienterne om risikoen for alvorlig leverskade og de mulige symptomer, så de er klar over, i hvilke situationer de skal kontakte en læge eller sundhedsperson i tide. Derudover forklarer kortet behovet for monitorering af leverfunktionen, og det forklarer patienten vigtigheden af at få foretaget blodprøver hver måned.

Hudreaktioner

Hudreaktioner, inklusive alvorlige (f.eks. eksfoliativt udslæt eller dermatit, toksisk udslæt), er blevet rapporteret for Zinbryta. Hudreaktionerne forsvandt generelt ved brug af standardbehandling, herunder behandling med topikale eller systemiske steroider. Hvis en patient udvikler et diffust eller voldsomt inflammatorisk udslæt, kan henvisning til en dermatolog og seponering af Zinbryta være nødvendig (se pkt. 4.8).

Depression

Zinbryta skal administreres med forsigtighed til patienter med tidligere eller nuværende depressive lidelser. Patienter behandlet med Zinbryta skal informeres om straks at rapportere eventuelle symptomer på ny eller forværret depression og/eller selvmordstanker til den ordinerende læge. Hvis en patient udvikler alvorlig depression og/eller selvmordstanker, bør seponering af Zinbryta overvejes (se pkt. 4.8).

Infektioner

Infektioner, nogle alvorlige (f.eks. pneumoni og bronkitis) er blevet rapporteret med Zinbryta. Hvis en alvorlig infektion udvikles, kan det blive nødvendigt at afbryde behandlingen med Zinbryta, indtil infektionen er forsvundet.

Tuberkulose er rapporteret hos patienter behandlet med Zinbryta. Patienter, som har haft tuberkulose, eller som bor i områder, hvor tuberkulose er endemisk, skal screenes for aktiv tuberkulose inden behandlingsstart og monitoreres under behandlingen.

Det bør overvejes at udsætte initiering af Zinbryta-behandling (se pkt. 4.8) hos patienter med alvorlig infektion.

Zinbryta er ikke blevet undersøgt hos patienter med immundefektsyndromer.

Autoimmun hæmolytisk anæmi

Der er blevet rapporteret autoimmun hæmolytisk anæmi hos patienter behandlet med Zinbryta, som ophørte med standardbehandling og seponering af Zinbryta.

Hvis en patient udvikler tegn eller symptomer på autoimmun hæmolytisk anæmi (f.eks. bleghed, træthed, mørk urin, icterus, stakåndethed), skal det overvejes at henvise til en specialist, og at seponere Zinbryta (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale lidelser

Colitis er blevet rapporteret med Zinbryta. Colitis bedredes efter seponering af Zinbryta og standardbehandling. Det tilrådes at henvise patienter, som udvikler symptomer på colitis (f.eks. abdominalsmerter, feber, langvarig diarré), til en specialist (se pkt. 4.8).

Lymfopeni

Lymfopeni observeret i kliniske studier med Zinbryta var for det meste let til moderat ($\geq 500/\text{mm}^3$). Vedvarende, alvorlig lymfopeni ($< 500/\text{mm}^3$) blev ikke observeret i kliniske studier med Zinbryta. Som en forholdsregel anbefales det dog at foretage komplet blodtælling hver 3. måned.

Risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) associeret med behandling med Zinbryta er ikke blevet klarlagt.

Overvejelser relateret til hjælpestoffer

Denne medicin indeholder 0,14 mmol natrium pr. dosis. Den er i det væsentlige natriumfri og kan anvendes af patienter på en natriumbegrænset diæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Zinbryta forventes ikke at blive metaboliseret vha. leverenzymmer eller elimineret via nyrerne. Der foreligger begrænsede data for brugen af Zinbryta sammen med symptomatisk MS-behandling.

Lever-skade

Der er opstået tilfælde af lever-skade hos patienter, der tager Zinbryta samtidig med andre hepatotoksiske lægemidler, selvom disse lægemidlers rolle ikke er sikker. Der rådes til forsigtighed, når lægemidler med et kendt hepatotoksisk potentiale, herunder ikke-receptpligtige præparater og naturlægemidler, administreres samtidigt med Zinbryta (se pkt. 4.4).

Immuniseringer

Sikkerheden ved immunisering med vaccine med levende virus under behandling med Zinbryta er ikke blevet undersøgt. Vaccination med levende vacciner tilrådes ikke under behandlingen og i 4 måneder efter seponering.

I et klinisk studie udviste patienter (n=90) i langtidsbehandling med Zinbryta passende immunresponser på en inaktiveret, trivalent, sæsonbestemt influenzavaccine. Immunresponsen over for den sæsonbestemte influenzavaccine og andelen af patienter med serokonversion og seroprotektion var konsistent med data hos raske, frivillige populationer. Patienter i behandling med Zinbryta kan vaccineres med ikke-levende vacciner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Zinbryta til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Zinbryta bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Tilgængelige toksikologiske data fra diegivende cynomolgusaber har vist, at daclizumab beta udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for flere oplysninger). Det er ukendt, om Zinbryta udskilles i human mælk. Selvom humant IgG udskilles i human mælk, antyder offentliggjorte data, at antistoffer i mælk ikke går over i nyfødtes og spædbørns kredsløb i betydelige mængder. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Hvis en kvinde ønsker at amme under behandlingen med Zinbryta, skal fordelene ved amning for barnet overvejes i forhold til de terapeutiske fordele for kvinden.

Fertilitet

Der blev ikke registreret nogen indvirkning på handys eller hundys fertilitet ifølge fertilitetsdata fra dyrestudier (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen data om Zinbrytas indvirkning på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Zinbryta påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

I det placebokontrollerede studie (SELECT-studiet) fik 417 patienter Zinbryta (150 mg, n=208; 300 mg, n=209; hver 4. uge) i op til 1 år. I det aktivt kontrollerede studie (DECIDE-studiet) fik 919 patienter Zinbryta (150 mg hver 4. uge), og 922 patienter fik interferon beta-1a intramuskulært, (30 mikrogram om ugen) i minimum 2 år og i op til 3 år.

De hyppigst rapporterede bivirkninger, der førte til seponering af Zinbryta, var hepatiske reaktioner, herunder forhøjede aminotransferaser i serum (5%) og kutane reaktioner (4%) (se pkt. 4.4).

De hyppigste bivirkninger rapporteret for Zinbryta var udslæt, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT), depression, nasofaryngitis, infektion i de øvre luftveje, influenza, oro-faryngeale smerter og lymfadenopati.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er vist i henhold til de foretrukne MedDRA-termer i MedDRA-systemorganklassen og efter frekvens. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne listet med de mindst alvorlige sidst. Bivirkningernes frekvens er udtrykt iht. følgende kategorier:

- Meget almindelig ($\geq 1/10$)
- Almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$)
- Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$)
- Sjældent ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$)
- Meget sjældent ($<1/10.000$)
- Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret for Zinbryta 150 mg

Systemorganklasse	Bivirkning	Frekvens
Infektioner og infestationer	Infektion i øvre luftveje†	Meget almindelig
	Nasofaryngitis†	Meget almindelig
	Pneumoni	Almindelig
	Luftvejsinfektion	Almindelig
	Bronkitis	Almindelig
	Virusinfektion	Almindelig
	Influenza†	Almindelig
	Laryngitis	Almindelig
	Tonsillitis†	Almindelig
	Faryngitis	Almindelig
	Follikulitis	Almindelig
	Rhinitis*	Almindelig
Blod og lymfesystem	Lymfadenopati†	Almindelig
	Lymfadenitis	Almindelig
	Anæmi*	Almindelig
	Autoimmun hæmolytisk anæmi	Ikke almindelig
Immunsystemet	Sarkoidose	Ikke almindelig
Psykiatriske lidelser	Depression*	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Oro-faryngeale smerter†	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Almindelig
	Colitis	Almindelig
Hud og subkutane væv	Dermatitis	Almindelig
	Allergisk dermatitis	Almindelig
	Eksem†	Almindelig
	Psoriasis	Almindelig
	Seborroisk dermatitis†	Almindelig
	Afskalning af huden	Almindelig
	Udslæt*†	Almindelig
	Makulopapuløst udslæt	Almindelig
	Akne†	Almindelig
	Erytem	Almindelig
	Pruritus	Almindelig
	Tør hud	Almindelig
	Eksfoliativt udslæt	Ikke almindelig
	Toksisk udslæt	Ikke almindelig
	Nummulært eksem	Ikke almindelig
Almene lidelser og tilstande på administrationsstedet	Pyreksi*	Almindelig
Lever og galdeveje	Forhøjede aminotransferaser	Meget almindelig
	Autoimmun hepatitis	Ikke almindelig
	Fulminant hepatitis	Ikke kendt
Undersøgelser	Abnorm leverfunktionstest	Meget almindelig
	Nedsat antal lymfocytter	Almindelig

*Observeret med en $\geq 2\%$ højere frekvens end for placebo

†Observeret med en $\geq 2\%$ højere frekvens end for interferon beta-1a (intramuskulært)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Leverskade

Alvorlig leverskade, herunder dødelige tilfælde af autoimmun hepatitis og fulminant leversvigt, er forekommet hos patienter behandlet med Zinbryta. Alvorlige reaktioner, herunder autoimmun hepatitis, hepatitis og icterus, blev observeret hos 1,7 % af patienterne i kliniske studier.

I kliniske studier forekom forhøjede aminotransferaser i serum når som helst under behandlingen og i op til 6 måneder efter sidste Zinbryta-dosis. De fleste patienter havde let forhøjede niveauer, som var under eller op til 3 x ULN og forsvandt spontant. I kliniske studier blev der hyppigere rapporteret en øget incidens af forhøjet niveau af ALAT eller ASAT hos Zinbryta-behandlede patienter sammenlignet med placebo og interferon beta-1a (intramuskulært). Incidensen af seponering grundet medicinrelaterede hepatiske bivirkninger var 5% hos Zinbryta-behandlede patienter og 4% hos patienter behandlet med interferon beta-1a (intramuskulært).

Tabel 2. Kumulative forekomster af maksimale ALAT- eller ASAT-stigninger (baseret på laboratoriedata), observeret i kliniske studier

	Daclizumab 150 mg (N=1943)	Interferon beta-1a (N=922)	Placebo (N=204)
Total eksponering (personår)	7011	1884	210
≥ 3 x ULN	13,6 %	8,5 %	3,4 %
> 5 x ULN	9,0 %	3,4 %	0,5 %
> 10 x ULN	4,3 %	1,3 %	0,0 %
> 20 x ULN	1,4 %	0,4 %	0,0 %
ASAT eller ALAT ≥ 3 x ULN OG totalt bilirubin ≥ x 2 ULN	0,77 %	0,1 %	0,5 %

Hudreaktioner

I kliniske studier var der en øget incidens af hudreaktioner for Zinbryta sammenlignet med placebo og interferon beta-1a (intramuskulært) [18% kontra 13% (placebo); 37% kontra 19% (interferon beta-1a (intramuskulært))] og af alvorlige hudreaktioner [<1% kontra 0% (placebo); 2% kontra <1% (interferon beta-1a (intramuskulært))].

De hyppigste hudreaktioner var udslæt, dermatitis og eksem. Størstedelen af patienterne havde lette eller moderate hudreaktioner. 4% af de Zinbryta-behandlede patienter seponerede behandlingen på grund af hudreaktioner.

Depression

I kliniske studier var der en øget incidens af depression for Zinbryta [5% kontra 1% (placebo); 8% kontra 6% (interferon beta-1a (intramuskulært))]; incidensen af alvorlige depressionsreaktioner var <1% for Zinbryta.

Infektioner

I kliniske studier var der en øge incidens af infektioner for Zinbryta sammenlignet med placebo og interferon beta-1a (intramuskulært) [50% kontra 44% (placebo) og 65% kontra 57% (interferon beta-1a (intramuskulært))] og alvorlige infektioner [3% kontra 0% (placebo); 4% kontra 2% (interferon beta-1a (intramuskulært))]. De hyppigste typer var infektioner i de øvre luftveje og virusinfektioner. Den gennemsnitlige varighed var sammenlignelig imellem behandlingsgrupperne. Hyppigheden af infektioner og alvorlige infektioner steg ikke med tiden. Størstedelen af patienterne med infektioner fortsatte Zinbryta-behandlingen. Mindre end 1% seponerede Zinbryta på grund af infektion.

Autoimmun hæmolytisk anæmi

Der blev rapporteret autoimmun hæmolytisk anæmi hos < 1 % af patienterne behandlet med Zinbryta i kliniske studier.

Gastrointestinale lidelser

En øget incidens af svær colitis (<1%) blev rapporteret hos patienter behandlet med Zinbryta i kliniske studier.

Lymfadenopati

I kliniske studier øgede Zinbryta incidensen af lymfadenopati med debut i hele behandlingsperioden. Mindre end 1% af patienterne seponerede Zinbryta på grund af lymfadenopati. Størstedelen af patienterne med lymfadenopati fortsatte behandlingen med Zinbryta, og størstedelen af tilfældene bedredes inden for 3 måneder.

Immunogenicitet

I DECIDE-studiet (se pkt. 5.1) blev patienterne testet for antistoffer mod daclizumab beta ved uge 4 og cirka hver 3. måned derefter. Dannelse af antistoffer mod lægemidlet og neutraliserende antistoffer under behandlingen blev observeret hos henholdsvis 19% (175/913) og 8% (71/913) af studiepatienterne. Størstedelen af antistofresponserne overfor lægemidlet var forbigående (12% [110/913]), og den resterende minoritet (7% [65/913]) var persisterende. Blandt de evaluerbare patienter var størstedelen af responserne på de neutraliserende antistoffer forbigående (6% [56 af 913]), og 2% af patienterne (15 af 913) havde vedvarende neutraliserende antistoffer. Antistoffer mod lægemidlet og neutraliserende antistoffer forekom hovedsageligt i det første behandlingsår, og frekvensen af disse faldt ved fortsat behandling med Zinbryta.

Hos patienter med neutraliserende antistoffer steg daclizumab beta-clearance med gennemsnitligt 19% (se pkt. 5.2). Der var ingen klar sammenhæng mellem udviklingen af antistoffer mod lægemidlet eller neutraliserende antistoffer og den kliniske respons, bivirkninger eller den farmakodynamiske profil for daclizumab beta.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering. Sikkerheden ved doser over 300 mg subkutan og 400 mg intravenøst er ikke blevet evalueret. Doser op til dette niveau var veltolererede uden evidens for akut toksicitet. Potentielle bivirkninger over dette niveau forventes at være i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen for daclizumab beta hos MS-patienter.

Behandling

I tilfælde af overdosering kan lægehjælp være nødvendig, og der bør gives passende, understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressiva, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC01

Virkningsmekanisme

Daclizumab beta er et humaniseret IgG1 monoklonalt antistof, der binder til CD25 (IL-2R α) og forhindrer IL-2-binding til CD25. Daclizumab beta modulerer IL-2-signalering ved at blokere CD25-afhængig, høj-affinitets IL-2-receptorsignalering, hvilket resulterer i højere niveauer af IL-2, som er tilgængelig for signalering via IL-2-receptoren med intermediær affinitet. Hovedeffekterne af denne modulerende af IL-2-signaleringen, der potentielt er relateret til daclizumab betas terapeutiske virkninger ved MS, inkluderer selektiv antagonisering af aktiverede T-celleresponser og ekspansion af immunregulerende CD56^{bright} naturlige dræberceller (NK-celler), som er vist selektivt at reducere aktiverede T-celler. Tilsammen menes disse immunmodulerende virkninger af daclizumab beta at reducere de CNS-patologiske træk ved MS og derved reducere forekomsten af angreb og sygdomsprogression.

Farmakodynamisk virkning

I kliniske studier var de farmakodynamiske virkninger af Zinbryta 150 mg indgivet subkutant hver 4. uge i overensstemmelse med modulerende af IL-2-signalering som vist ved den hurtige og vedvarende mætning af CD25-målreceptorerne på cirkulerende T-celler og en vedvarende omtrentlig 2-folds stigning i IL-2-koncentrationen i serum. Derudover blev der observeret et øget antal CD56^{bright} NK-celler og et nedsat antal regulatoriske T-celler (defineret som CD4⁺CD127^{lav}FoxP3⁺ T-celler) inden for 2 uger efter den første dosis, svarende til en vedvarende 5-folds stigning i CD56^{bright} NK-celler i forhold til *baseline* og et fald på cirka 60% i regulatoriske T-celler i behandlingsfasen med tilbagevenden til *baseline*-niveauerne cirka 20-24 uger efter den sidste dosis. Under Zinbryta-behandlingen forblev det gennemsnitlige antal celler i de vigtigste immunundergrupper (T-, B- og NK-celler) inden for normalværdierne; det totale antal lymfocytter, T-celler og B-celle faldt i gennemsnit med $\leq 10\%$ i forhold til *baseline* i løbet af det første år af behandlingen. Det totale lymfocytantal vendte tilbage til *baseline*-niveauerne cirka 8-12 uger efter den sidste dosis Zinbryta (150 mg). Totale lymfocytantal $< 0,8 \times 10^9$ celler/l ([*Common Terminology Criteria for Adverse Events* – CTCAE] grad 2; mindst en måling) forekom hos 4% af placebo-patienterne og hos 5% af de Zinbryta-behandlede patienter i SELECT-studiet, og hos 9% af patienterne behandlet med interferon beta-1a (intramuskulært) og hos 8% af de Zinbryta-behandlede patienter i DECIDE-studiet. Det totale NK-celletal steg cirka 1,5-fold som resultat af ændringen i CD56^{bright} NK-celler.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten af Zinbryta blev vist i to studier (SELECT og DECIDE) hos patienter med atakvis MS. SELECT-studiet var et dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret studie med enten Zinbryta 150 mg (n=208) eller 300 mg (n=209) *versus* placebo (n=204) hver 4. uge i 52 uger. DECIDE-studiet var et dobbeltblindt, randomiseret, parallelgruppestudie med aktiv kontrol med Zinbryta 150 mg hver 4. uge (n=919) *versus* interferon beta-1a (intramuskulært) 30 mikrogram hver uge (n=922) i minimum 2 år til maksimum 3 år (96 til 144 uger). Studiedesign og *baseline*-karakteristika er vist i tabel 3.

Tabel 3: Studiedesign og *baseline*-karakteristika for SELECT-studiet og DECIDE-studiet

Studiets navn	SELECT	DECIDE
Studiedesign		
Behandling	52 uger	96 til 144 uger
Anamnese	Patienter med atakvis MS, mindst 1 angreb (klinisk og/eller MRI) i løbet af det sidste år før randomisering og en EDSS-score mellem 0 og 5,0. For DECIDE-studiet var mindst 2 angreb (et af dem et klinisk angreb) inden for de forudgående 3 år også påkrævet	
Baseline-karakteristika		
Gennemsnitsalder (år)	35,7	36,3
Gennemsnitlig sygdomsvarighed (år)	4,1	4,2

Gennemsnitligt antal angreb inden for 12 måneder før studiet	1,4	1,6
Gennemsnitlig EDSS-score	2,5	2,0
Procent med EDSS \geq 3,5	36%	30%
Procent med \geq 1 Gd-forstærket læsion (gennemsnit)	44% (1,8)	46% (2,1)
Procent med \geq 2 angreb i året forud for studiet	31%	46%
Procent med forudgående sygdomsmodificerende behandling (DMT)	20%	41%

Resultaterne for SELECT-studiet vises i tabel 4. Behandling med Zinbryta 150 mg hver 4. uge kontra placebo reducerede signifikant den årlige angrebsrate (ARR) såvel som risikoen for angreb sammenlignet med placebo. Desuden var der en statistisk signifikant effekt på 24 ugers bekræftet handikapprogression hos patienter behandlet med Zinbryta med en *hazard* ratio på 0,24 [95 % CI 0,09-0,63]. 300 mg dosen gav ikke nogen yderligere fordel i forhold til 150 mg dosen.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Tabel 4: SELECT-studiets kliniske resultater og MRI-resultater (ved 52 uger)

	Placebo	Zinbryta 150 mg	p-værdi
Kliniske endepunkter			
Antal patienter	196	201	
Årlig attackrate	0,458	0,211	p<0,0001
Risikorate [95% CI]		0,461 [0,318-0,668]	
Procentdel patienter, der er attackfri	64%	81%	p<0,0001
<i>Hazard ratio*</i> [95% CI]		0,45 [0,30-0,67]	
Procentdel med 24 ugers bekræftet handikappression	11%	2,6%	p=0,0037
<i>Hazard ratio</i> [95% CI]		0,24 [0,09-0,63]	
Procentdel med 12 ugers bekræftet handikappression	13%	6%	p=0,0211
<i>Hazard ratio</i> [95% CI]		0,43 [0,21-0,88]	
Gennemsnitlig ændring i MSIS-29 fysisk score	3,0 points forværring	1,0 points forbedring	p=0,0008
MRI-endepunkter[#]			
Gennemsnitligt antal nye eller nyligt forstørrede T2-hyperintense læsioner	8,13	2,4	p<0,0001
Gennemsnitlig læsionsrate [95% CI]		0,30 [0,22-0,40]	
Gennemsnitligt antal nye T1-Gd-forstærkede læsioner mellem uge 8 og 24 (på månedlige MR-scanninger)	4,79	1,46	p<0,0001
Gennemsnitlig læsionsrate [95% CI]		0,31 [0,20-0,48]	

**Hazard ratio* for attackrisiko

[#]MRI-analyser anvendte evaluerbare dataset for hvert endepunkt: T1-Gd-forstærket: MRI-intensive population

Tabel 5 og figur 1-2 viser resultaterne fra DECIDE-studiet. Zinbryta reducerede signifikant ARR og risikoen for attack sammenlignet med patienter behandlet med interferon beta-1a (intramuskulært). Desuden var der en statistisk signifikant effekt på 24 ugers bekræftet handikappression hos patienter behandlet med Zinbryta med en *hazard ratio* på 0,73 [95 % CI 0,55-0,98]. Ved uge 96 viste Zinbryta en statistisk signifikant reduktion i antallet af nye eller nyligt forstørrede T2-hyperintense læsioner, antallet af nye T1-Gd-forstærkede læsioner og det gennemsnitlige antal nye T1-hypointense læsioner. Derudover reducerede Zinbryta på en klinisk betydningsfuld måde forværring af patientrapporteret MS-relateret fysiske påvirkning ($\geq 7,5$ point forværring i MSIS-29 fysisk score fra *baseline* til uge 96) sammenlignet med interferon beta-1a (intramuskulært).

Tabel 5: DECIDE-studiets kliniske resultater og MRI-resultater (uge 96 til uge 144). (Værdierne henviser til resultater ved uge 96, medmindre andet er angivet.)

	Interferon beta-1a (intramuskulært) 30 mikrogram	Zinbryta 150 mg	p-værdi
Kliniske endepunkter			
Antal patienter	922	919	
Årlig attackrate* Risikorate* [95% CI]	0,393	0,216 0,550 [0,469, 0,645]	p<0,0001
Procentdel patienter, der er attackfri Hazard ratio# * [95% CI]	59%	73% 0,59 [0,50, 0,69]	p<0,0001
Procentdel med 24 ugers bekræftet handikappression Hazard ratio* [95% CI]	12%	9% 0,73 [0,55, 0,98]	p=0,03
Procentdel med 12 ugers bekræftet handikappression Hazard ratio* [95% CI]	14%	12% 0,84 [0,66, 1,07]	p=0,16
Procentdel patienter med klinisk betydningsfuld forværring i MSIS-29 fysisk score (≥7,5 point) Odds ratio [95% CI]	23%	19% 0,76 [0,60, 0,95]	p=0,018
MRI-endepunkter†			
Gennemsnitligt antal nye eller nyligt forstørrede T2-hyperintense læsioner Gennemsnitlig læsionsrate [95% CI]	9,44	4,31 0,46 [0,39, 0,53]	p<0,0001
Gennemsnitligt antal nye T1-Gd- forstærkede læsioner Odds ratio [95% CI]	1,0	0,4 0,25 [0,20, 0,32]	p<0,0001
Gennemsnitligt antal nye hypointense T1-læsioner Gennemsnitlig læsionsrate [95% CI]	4,43	2,13 0,48 [0,42, 0,55]	p<0,0001

*Frekvenser og risikoreduktioner/endepunkter er beregnet i løbet af behandlingsperioden på op til 144 uger.

Hazard ratio for attackrisiko.

† MRI-analyse anvender evaluerbare dataset for hvert MRI-endepunkt.

Analysen af undergrupper i SELECT- og DECIDE-studierne viste en konsistent effekt af Zinbryta sammenlignet med placebo og interferon beta-1a (intramuskulært) på tværs af undergrupper defineret ved demografiske karakteristika og MS-karakteristika. I analysen af undergrupper i DECIDE-studiet blev der observeret en statistisk signifikant reduktion sammenlignet med interferon beta-1a (intramuskulært) i ARR og antal nye eller nyligt forstørrede T2-hyperintense læsioner på tværs af undergrupperne (køn, alder, tidligere sygdomsmodificerende behandling af MS og sygdomsaktivitetsniveau).

Selvom effekten på handikappression primært blev observeret hos patienter med EDSS < 3,5 ved *baseline*, var der evidens for effekt hos patienter med attackvis sekundær progressiv MS (SPMS), defineret ved EDSS ≥ 3,5 ved *baseline* og mindst én af tre: bekræftet 24 ugers forværring af EDSS, ≥ 20 % reduktion ved *Timed 25-foot Walk* (T25FW) eller ≥ 20 % reduktion ved *9-Hole Peg Test* (9-HPT).

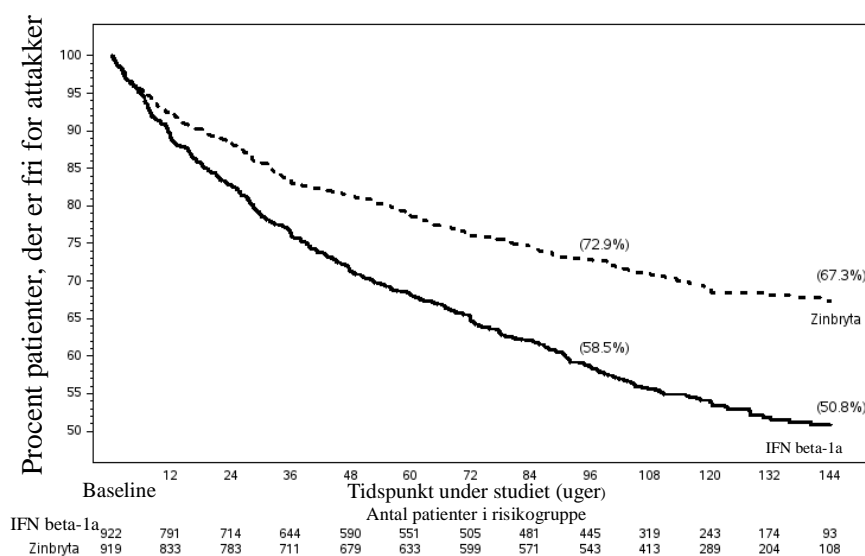
Effekt hos patienter med højaktiv sygdom

Højaktiv sygdom blev defineret på følgende måde:

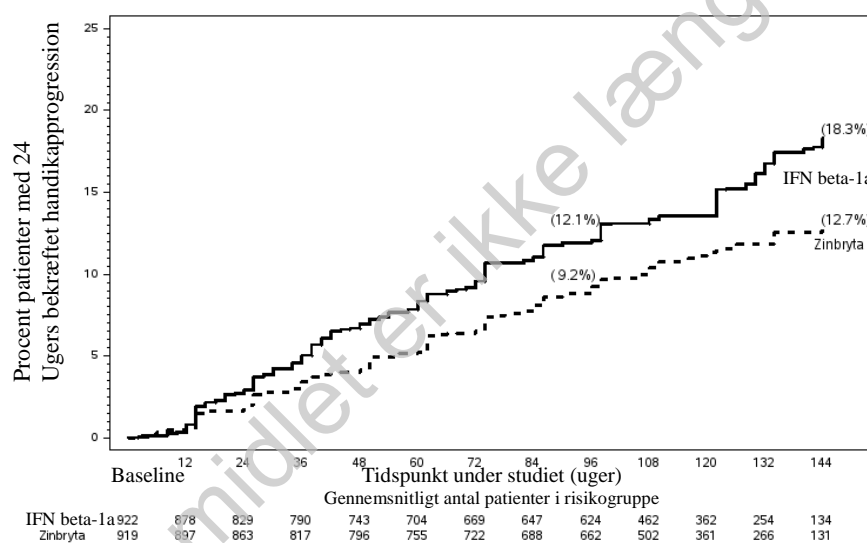
- Patienter med 2 eller flere angreb på 1 år og med 1 eller flere Gd-forstærkede læsioner på MR-scanning af hjernen, eller
- Patienter, som ikke har responderet på en komplet og passende forudgående sygdomsmodificerende behandling (mindst 1 år), som har haft mindst 1 angreb i det forudgående år samtidig med behandling og mindst 9 T2-hyperintense læsioner på kranial MRI eller mindst 1 Gd-forstærket læsion, eller som har haft en uændret eller øget angrebsfrekvens i det sidste år sammenlignet med de forudgående 2 år.

Kliniske forsøgsdata fra DECIDE-studiet viste overensstemmende behandlingseffekter i undergruppen med højaktiv sygdom. Sammenlignet med interferon beta-1a intramuskulært (n=440) medførte Zinbryta (n=404) reduktioner i ARR (risikorate 0,52 [95% CI 0,42; 0,641], p<0,0001), antal nye eller nyligt forstørrede T2-hyperintense læsioner (gennemsnitlig læsionsrate 0,46 [95% CI: 0,37; 0,57], p<0,0001) og 24 uger bekræftet handikappression (*hazard ratio* 0,60 [95% CI: 0,40; 0,89], p=0,012).

Figur 1: Procentdel patienter, der er fri for attacker (DECIDE-studie)



Figur 2: Andel patienter med 24 ugers bekræftet Handikapprogession (DECIDE-studie)



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Zinbryta i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af multipel sklerose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Daclizumab betas farmakokinetik er velbeskrevet ved en 2-kompartmentsmodel med førsteordens absorption og elimination.

Absorption

Efter subkutan administration af daclizumab beta var gennemsnitstiden til opnåelse af maksimale serumkoncentrationer (T_{max}) mellem 5 og 7 dage. Den absolutte biotilgængelighed af daclizumab beta 150 mg administreret subkutant var cirka 90% baseret på en tværgående, farmakokinetisk analyse af subkutan og intravenøs dosering hos studiepopulationen.

Fordeling

Efter subkutan administration af daclizumab beta 150 mg hver 4. uge blev der opnået *steady state* koncentrationer af daclizumab beta i serum ved den 4. dosis, og daclizumab beta akkumulerede til et niveau på cirka 2,5-fold sammenlignet med en enkelt dosis. Ved *steady state* var den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration af daclizumab beta (C_{max}), den minimale serumkoncentration (C_{min}) og arealet under serumkoncentration-tid-kurven over doseringsintervallet (AUC_{tau}) henholdsvis cirka 30 mikrogram/ml, 15 mikrogram/ml og 640 dag-mikrogram/ml med en inter-individuel variation (% CV) på cirka 40%.

Baseret på den tværgående farmakokinetiske analyse af studiepopulationen er fordelingsvolumenet af daclizumab beta ved *steady state* 6,34 l hos en patient, der vejer 68 kg (omtrentlige median for de evaluerede patienter). Dette lille fordelingsvolumen angiver, at daclizumab beta primært fordeles til vaskulære og interstitielle rum.

Biotransformation

Daclizumab betas nøjagtige metabolisme er ikke blevet karakteriseret. Som et IgG1 monoklonalt antistof forventes daclizumab beta at blive kataboliseret til peptider og aminosyrer på samme måde som endogent IgG. Daclizumab beta forventes ikke at blive metaboliseret vha. leverenzymet såsom CYP-isoenzymet (se pkt. 4.5).

Elimination

Som et IgG1 monoklonalt antistof forventes daclizumab beta ikke at blive elimineret via nyrerne.

Baseret på den tværgående farmakokinetiske analyse af studiepopulationen er daclizumab betas clearance 0,212 l/dag med en terminal halveringstid på cirka 21 dage. Daclizumab betas clearance hos patienter, der udviklede neutraliserende antistoffer, var i gennemsnit 19% højere (se pkt. 4.8 Immunogenicitet).

Linearitet/non-linearitet

I overensstemmelse med resultater fra individuelle studier indikerede en tværgående farmakokinetisk analyse af studiepopulationen, at eksponeringen for daclizumab beta er mere end proportional med dosis i dosisintervallet 50 mg til 100 mg subkutant, og proportional med dosis i dosisintervallet 100 mg til 300 mg subkutant.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Inden for de undersøgte behandlingsregimer med daclizumab beta 150 mg og 300 mg administreret subkutant hver 4. uge hos MS-patienter var der ikke en tydelig sammenhæng mellem daclizumab betaeksponeringen og de kliniske effektendepunkter (ARR, T2-læsioner og Gd-forstærkede læsioner) eller relevante sikkerhedsendepunkter (alvorlig infektionstilstand, moderat eller svær kutan bivirkning eller ASAT/ALAT > 5 gange ULN).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion eller leverfunktion

Der blev ikke udført studier til evaluering af daclizumab betas farmakokinetik hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Daclizumab beta forventes ikke at blive elimineret via nyrerne eller blive metaboliseret vha. leverenzymmer (se pkt. 4.2).

Vægt

Baseret på den tværgående farmakokinetiske analyse af studiepopulationen kunne kropsvægt redegøre for mindre end 40% af den inter-individuelle variabilitet i daclizumab betas clearance. Der blev ikke observeret betydningsfulde forskelle i klinisk effekt eller sikkerhed i undergrupperne af MS-patienter efter vægtkvartil i DECIDE-studiet.

Alder og køn

Baseret på den tværgående farmakokinetiske analyse af studiepopulationen blev daclizumab betas farmakokinetik ikke påvirket af alder (interval 18 til 66 år; n = 1.670) eller køn (n = 567 mænd og 1.103 kvinder).

Race

Der blev ikke observeret nogen farmakokinetiske forskelle mellem japanere og kaukasiske raske frivillige.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske sikkerhedsstudier blev udført på cynomolgusaber grundet artsspecificitet for daclizumab beta, der kun binder til CD25 hos mennesker og primater.

Karcinogenese

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med daclizumab beta. I to studier af 9 måneders varighed hos aber blev der ikke observeret præ-neoplastisk eller neoplastisk væv.

Mutagenese

Der er ikke udført genotoksicitetsstudier.

Reproduktionstoksicitet

Daclizumab beta påvirkede ikke reproduktionsevnen hos cynomolgus-hunner eller -hanner (AUC hos hunner og hanner op til henholdsvis 85 og 100 gange højere end eksponeringen ved den kliniske dosis). Der var ingen påvirkning af fosterets udvikling og ingen tegn på teratogenicitet. Daclizumab beta havde ingen virkning på den peri- og post-natale udvikling hos afkommet fra fødslen og op til 6 måneder efter fødslen. Eksponeringerne (AUC) i disse studier var fra 55 til 140 gange den observerede eksponering ved den kliniske dosis. Daclizumab beta kunne detekteres i mælken hos 11 ud af 14 diegivende aber med niveauer, der var <0,122% af moderens serumniveau, uden observation af bivirkninger hos afkommet.

Toksikologi

I to studier af 9 måneders varighed udført hos cynomolgusaber blev daclizumab beta administreret subkutant to gange om ugen i doser på 10-200 mg/kg.

Kronisk administration af daclizumab beta i alle doser øgede incidensen af hudreaktioner (sammenlignet med kontroldyrene). Disse fund (tørre, rødplettede, hævede områder i huden, der mikroskopisk svarede til acanthose/hyperkeratose og subakut til kronisk inflammation) blev hovedsageligt karakteriseret som lette til moderate, med et tilfælde vurderet som svært.

Der blev observeret en dosisafhængig stigning i incidensen af mikrogliale aggregater i hjernen og rygmarven hos aber behandlet med ≥ 35 mg/kg (AUC 27 gange højere end ved den kliniske dosis). Efter en restitutionsperiode på op til 12 uger var der evidens for reversibilitet. Mikrogliale aggregater hos aber blev ikke hyppigere eller sværere med øget behandlingsvarighed og var ikke forbundet med

neuronal skade eller neuroadfærdsmæssige effekter. En mindre undergruppe af mikrogliale aggregater var forbundet med mikrohæmoragi, men uden nogen tydelige funktionelle sequelae hos aberne.

In vitro studier antyder, at mikrogliale aggregater ikke skyldes en direkte virkning af daclizumab beta på mikrogliale celler, men sandsynligvis kan tilskrives en stigning i lokal IL-2-biotilgængelighed.

Den kliniske relevans af mikrogliale aggregater er ukendt, men der er ikke blevet observeret skadelige neurologiske effekter hos aber, der kan tilskrives den mikroskopiske forandring.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumsuccinat
Ravsyre
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Zinbryta kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i den originale yderpakning i 30 dage. Sæt ikke Zinbryta tilbage i køleskab efter opvarmning til stuetemperatur. Hvis Zinbryta har været uden for køleskab i mere end 30 dage i alt, eller hvis du ikke er sikker på, hvor længe Zinbryta har stået ved stuetemperatur, skal lægemidlet kasseres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

For yderligere oplysninger om opbevaring ved stuetemperatur, se pkt. 6. 3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fyldt injektionssprøjte fremstillet af glas (type 1) med en gummiprop og termoplastisk, ufleksibel kanylehætte indeholdende 1 ml injektionsvæske. En 29 gauge (0,345 mm), 0,5 tommer (12,7 mm) kanyle (rustfri stål) er påsat injektionssprøjten.

Pakningsstørrelser:

- Pakning indeholdende en 150 mg fyldt injektionssprøjte.
- 3-måneders multipakning indeholdende tre 150 mg fyldte injektionssprøjter (3 æsker indeholdende 1 sprøjte hver).

En fyldt injektionssprøjte med Zinbryta er indeholdt i en fjederaktiveret peninjektor med navnet Zinbryta-pen. Sprøjten i pennen er en fyldt injektionssprøjte fremstillet af glas (type 1) med en

gummiprop og termoplastisk, ufleksibel kanylehætte indeholdende 1 ml injektionsvæske. En 29 gauge (0,345 mm), 0,5 tommer (12,7 mm) kanyle (rustfrit stål) er påsat injektionssprøjten.

Pakningsstørrelser:

- Pakning indeholdende en 150 mg fyldt pen.
- 3-måneders multipakning indeholdende tre 150 mg fyldte penne (3 æsker indeholdende 1 pen hver).

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 01. juli 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof:

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Biogen (Danmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød
DK-3400
Danmark

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan

medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Vejledning til læger i håndtering af risikoen for leverskader, patientkort og samtykkeerklæring

Inden markedsføring af Zinbryta i det enkelte medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen og den relevante nationale myndighed blive enige om indhold og format af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og andre aspekter vedrørende programmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle de ordinerende læger i hvert medlemsland i Europa, hvor Zinbryta markedsføres, får udleveret en uddannelsespakke, med det formål at forhindre og/eller minimere risikoen for alvorlig leverskade (potentielt livstruende eller dødelig), og informere patienterne om disse hændelsers uforudsigelighed. Uddannelsespakken skal indeholde følgende elementer:

- Produktresumé og indlægsseddel,
- Vejledningen til læger i håndtering af risikoen for leverskader,
- Patientkort;
- Samtykkeerklæring.

Vejledningen til læger i håndtering af risikoen for leverskader skal informere læger og sundhedspersonale om:

- Den uforudsigelige risiko for alvorlig og potentielt dødelig leverskade når som helst under behandlingen, og i op til flere måneder efter den sidste dosis,
- Kontraindikationen for alle patienter med forudeksisterende leversygdom eller nedsat leverfunktion,
- Anbefalingen om ikke at iværksætte behandlingen hos patienter med autoimmunsygdomme (andre end multipel sklerose),
- Behovet for at screene for hepatitis B og C før behandlingen iværksættes, og at anbefale, at patienter, der tester positivt for HBV- eller HCV-infektion kontakter en læge med speciale i behandlingen af disse tilstande.
- Anbefalingen om ikke at iværksætte Zinbryta hos patienter med ALAT eller ASAT ≥ 2 gange ULN, og at seponere behandlingen hos patienter med ALAT eller ASAT > 3 gange ULN,
- Vigtigheden af at monitorere leverfunktionen (ASAT-, ALAT- og totale bilirubinniveauer) mindst månedligt (eller hyppigere efter klinisk indikation) så tæt på hver administration af behandlingen som muligt, og i op til 6 måneder efter den sidste dosis,
- Behandlingen af patienter, der får Zinbryta og viser tegn og symptomer på en mulig leverskade, herunder seponering af behandlingen, en potentiel overvejelse af tillægsbehandling, og en omgående henvisning til en hepatolog,
- Behovet for at udvise forsigtighed vedrørende samtidig anvendelse af andre hepatotoksiske lægemidler,
- Behovet for at forsyne patienten med Patientkortet og Samtykkeerklæringen, diskutere deres samtykke før behandlingen med Zinbryta initieres, informere patienterne om risikoen for

leverskade, behovet for periodisk monitorering og tegn og symptomer, der kunne tyde på leverdysfunktion.

Patientkortet skal:

- Udfærdiges, så lægerne kan fremlægge patientvenlig information,
- Informere patienterne om den uforudsigelige risiko for alvorlig og potentielt dødelig leverskade når som helst under behandlingen, og i op til flere måneder efter behandlingen,
- Informere patienterne om behovet for at monitorere leverfunktionen under behandlingen, og i op til 6 måneder efter den sidste Zinbryta-dosis,
- Uddanne patienten i vigtigheden af at:
 - Overholde de månedlige leverfunktionsprøver (eller hyppigere efter klinisk indikation under behandlingen),
 - Genkende symptomer og tegn på mulig leverskade, så de er opmærksomme på situationer, hvor de bør kontakte lægen snarest,

Samtykkeerklæringen har til hensigt at give patienterne oplysninger om risikoen for alvorlige leverskade. Den bør indeholde følgende,

- Før behandlingen initieres eller genoptages, bekræftelse af:
 - En diskussion mellem lægen og patienten om risikoen for alvorlig og potentielt dødelig leverskade, og uforudsigeligheden af sådanne reaktioner, og om muligheden for, at skifte til en anden behandling i tilfælde af ALAT- eller ASAT-niveauer > 3 gange ULN,
 - Patienten skal forstå de formidlede oplysninger om risiko,
 - Modtagelsen af en kopi af Samtykkeerklæringen,
 - Modtagelsen af Patientkortet,
- Vigtigheden af at overvåge leverfunktionen, mindst månedligt i løbet af behandlingen (eller hyppigere efter klinisk indikation), og i op til 6 måneder efter den sidste dosis,
- Vigtigheden af at opdage tegn og symptomer, der kan indikere leverskade, og hvis de opstår, øjeblikkeligt at kontakte lægen,
- Patientoplysninger, underskrift og dato,
- Navn, underskrift og dato for den ordinerende læge.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zinbryta 150 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
Zinbryta 150 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen
daclizumab beta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldte injektionssprøjte indeholder 150 mg daclizumab beta i 1 ml
Hver fyldte pen indeholder 150 mg daclizumab beta i 1 ml

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumsuccinat, ravsyre, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte
1 fyldt pen

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til éngangsbrug.

Åbn her
Riv her

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode på op til 30 dage. Må ikke sættes tilbage i køleskab efter opbevaring ved stuetemperatur.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zinbryta

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

MULTIPAKNINGENS YDERPAKNING (med blå boks)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zinbryta 150 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
Zinbryta 150 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen
daclizumab beta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldte injektionssprøjte indeholder 150 mg daclizumab beta i 1 ml
Hver fyldte pen indeholder 150 mg daclizumab beta i 1 ml

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumsuccinat, ravsyre, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

3 (3 x 1) fyldte injektionssprøjter (multipakning)

3 (3 x 1) fyldte penne (multipakning)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til éngangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode på op til 30 dage. Må ikke sættes tilbage i køleskab efter opbevaring ved stuetemperatur.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zinbryta

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

MULTIPAKNINGENS INDERPAKNING (uden blå boks)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zinbryta 150 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
Zinbryta 150 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen
daclizumab beta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldte injektionssprøjte indeholder 150 mg daclizumab beta i 1 ml
Hver fyldte pen indeholder 150 mg daclizumab beta i 1 ml

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumsuccinat, ravsyre, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte. Del af en multipakning, må ikke sælges separat.
1 fyldt pen. Del af en multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til éngangsbrug.

Åbn her
Riv her

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode på op til 30 dage. Må ikke sættes tilbage i køleskab efter opbevaring ved stuetemperatur.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zinbryta

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Fyldt injektionssprøjte, etiket

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Zinbryta 150 mg injektionsvæske, opløsning
daclizumab beta
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Fyldt pen, etiket

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Zinbryta 150 mg injektionsvæske, opløsning
daclizumab beta
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zinbryta 150 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Zinbryta 150 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen

daclizumab beta

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

Udover denne indlægsseddel vil din læge give dig et patientkort. Det indeholder vigtige oplysninger om sikkerheden, som du skal være bekendt med inden og under behandlingen med Zinbryta.

- Gem indlægssedlen og patientkortet. Du kan få brug for at læse dem igen. Behold indlægssedlen og patientkortet under behandlingen og i 6 måneder efter den sidste dosis Zinbryta, da der kan opstå bivirkninger, også efter du har afsluttet behandlingen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Zinbryta
3. Sådan skal du bruge Zinbryta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Sådan injicerer du Zinbryta

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Zinbryta er daclizumab beta. Det tilhører en type lægemidler, der kaldes monoclonale antistoffer.

Hvad bruges Zinbryta til

Zinbryta bruges til at behandle voksne med atakvis multipel sklerose (MS), som ikke har haft respons, trods behandling med mindst 2 MS-behandlinger, og som ikke kan få anden behandling.

Ved MS forårsager kroppens immunsystem en betændelseslignende reaktion (inflammation), som beskadiger den beskyttende isolering (kaldes myelin) omkring nerverne i centralnervesystemet (herunder hjernen og rygmarven). Dette tab af myelin kaldes demyelinisering, og det forhindrer nerverne i at fungere korrekt.

Mennesker med atakvis MS har gentagne anfald (attakker) med symptomer forårsaget af, at nerverne ikke fungerer ordentligt. Disse symptomer varierer fra patient til patient, men involverer ofte problemer såsom gangbesvær, synsforstyrrelser og balanceproblemer.

Symptomerne kan forsvinde helt, når angrebet er overstået, men med tiden kan nogle problemer blive permanente mellem angrebene og gribe ind i de daglige aktiviteter.

Sådan virker Zinbryta

Zinbryta virker ved at forhindre kroppens immunsystem i at beskadige hjernen og rygmarven.

Det kan være med til at reducere antallet af angreb, og det kan forsinke udviklingen af handicap på grund af MS. Behandling med Zinbryta kan hjælpe til at forebygge, at du får det værre, men det vil ikke helbrede din MS. Lægen vil beslutte, om Zinbryta er det rette lægemiddel til dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Zinbryta

Brug ikke Zinbryta

- Hvis du er allergisk over for enhver form af daclizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zinbryta angivet i punkt 6.
- Hvis du har leverproblemer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Zinbryta:

- hvis du har andre autoimmunsygdomme udover MS
- hvis du tager anden medicin og naturlægemidler eller har gjort det for nylig. Lægen vil evaluere, om de lægemidler eller kosttilskud du tager har leverbivirkninger, og om du må fortsætte med at tage disse lægemidler, mens du tager Zinbryta
- Hvis du lider af **depression** eller har gjort det.
- Hvis du har **en alvorlig infektion** såsom lungebetændelse.
- Hvis du har nogensinde haft tuberkulose (TB) eller bor i et område, hvor tuberkulose forekommer, kan du have en større risiko for at få tuberkulose. Måske vil din læge teste dig for TB, inden du begynder behandling med Zinbryta, og overvåge dig under behandlingen.

Mulige leverproblemer

Zinbryta kan forårsage alvorlige leverproblemer, der kan være livstruende eller medføre død. Der kan forekomme alvorlige leverproblemer både hurtigt efter behandlingen med Zinbryta påbegyndes, når som helst under behandlingen og flere måneder efter behandlingsophør. Også selvom du ikke før har haft leverproblemer, vil din læge tage blodprøver for at teste din leverfunktion. Du skal have taget følgende:

- **en blodprøve inden du starter** behandlingen, for at kontrollere leverfunktionen og om du har hepatitis B og C. Hvis din blodprøve viser, at du har leverproblemer, vil lægen beslutte, om Zinbryta skal startes.
- mindst **månedlige blodprøver under** behandlingen, så tæt på hver dosis af Zinbryta som muligt, og hyppigere, hvis lægen beslutter, at det er nødvendigt.
- prøver **op til 6 måneder efter, du er stoppet med** behandlingen. Bivirkninger kan også opstå efter endt behandling (se alvorlige bivirkninger i punkt 4)

Det er meget vigtigt, at du får taget disse blodprøver regelmæssigt. Hvis du ikke møder op til dine planlagte blodprøvekontroller, kan lægen beslutte sig for at stoppe behandlingen med Zinbryta.

Du vil få et patientkort med yderligere oplysninger om, hvad du skal være opmærksom på, mens du tager Zinbryta. Behold dette kort under behandlingen og i 6 måneder efter endt behandling. Når du får medicin, også selvom det ikke er for din MS, skal du vise patientkortet til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Kontakt omgående din læge, hvis du får et eller flere af nedenstående symptomer:

- kvalme uden grund
- opkastning
- ondt i maven
- øget træthed
- manglende appetit
- huden eller det hvide i øjnene bliver gullig
- mørk (tefarvet) urin

Disse symptomer kan være tegn på problemer med din lever. Hvis du udvikler leverproblemer, kan din MS-læge stoppe behandlingen med Zinbryta og henvise dig til en leverspecialist (se punkt 4, Bivirkninger).

Børn og unge

Zinbryta **må ikke bruges** til børn og unge under 18 år. Zinbrytas sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke kendt.

Ældre

Zinbryta er kun blevet undersøgt hos meget få personer over 55 år. Hvis du er over 55, kan din læge stadig ordinere Zinbryta til dig.

Brug af anden medicin sammen med Zinbryta

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin eller naturlægemidler eller har gjort det for nylig. Lægen vil evaluere, om nogle af de lægemidler eller kosttilskud, du tager, har leverbivirkninger, og om du må fortsætte med disse lægemidler, mens du får Zinbryta.

Vaccinationer

Hvis du skal vaccineres, skal du spørge din læge først, da Zinbryta kan påvirke, hvor godt vaccinen virker. Det er vist, at vacciner mod sæsoninfluenza (inaktiv vaccine) er effektive, når de gives til patienter, der bruger Zinbryta. Zinbrytas virkning på andre vacciner (levende vacciner) kendes dog ikke.

Graviditet og amning

Da der kun er begrænsede data om brug af Zinbryta under graviditet, skal risikoen for barnet og fordelene for moderen tages i betragtning. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Det er ukendt, om Zinbryta udskilles i mælken hos mennesker. Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, om du skal stoppe med at amme eller stoppe med at bruge Zinbryta.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at Zinbryta vil påvirke din evne til at køre motorkøretøj og bruge maskiner. Din læge vil fortælle dig, om din sygdom gør det muligt for dig at køre motorkøretøj og betjene maskiner på sikker vis.

Zinbryta indeholder en lille mængde natrium

Hver dosis Zinbryta indeholder 0,14 mmol natrium pr. dosis, d.v.s. den er i det væsentlige natriumfri og kan anvendes af patienter, der følger en natriumfattig diæt.

3. Sådan skal du bruge Zinbryta

En læge med erfaring i behandling af MS vil ordinere Zinbryta til dig.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Anbefalet dosis

Dosis for Zinbryta er 150 mg hver måned.

Forsøg at give dig selv injektionen den samme dag hver måned som en hjælp til at huske det. Giv f.eks. dig selv injektionen den første dag i hver måned.

Du skal også have taget en blodprøve for at måle dine levertal hver måned, så tæt på hver dosis af Zinbryta som muligt, og hyppigere, hvis lægen beslutter, at det er nødvendigt. Det er meget vigtigt, at du ikke glemmer at få taget denne blodprøve. Forsøg at sætte en fast dag af til det hver måned. Kontakt din læge, hvis du tror, du har glemt at få taget en blodprøve.

Selvinjektion

Zinbryta injiceres under huden (subkutant) i låret, i maven eller på bagsiden af overarmene. Du kan se detaljerede anvisninger i, hvordan du injicerer Zinbryta i punkt 7, Sådan injicerer du Zinbryta.

Din læge eller sygeplejersken skal undervise dig i, hvordan du giver dig selv injektionerne. Læs og følg de råd, der gives i punkt 7.

Hvis du har svært med at håndtere injektionssprøjten/pennen, så spørg din sygeplejerske eller læge til råds, de kan sikkert hjælpe dig.

Hvor længe skal du bruge Zinbryta

Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal bruge Zinbryta. Foretag ikke nogen ændringer, medmindre din læge siger, at du skal.

Hvis din læge har bedt dig stoppe med at bruge lægemidlet, må du ikke begynde at bruge det igen, førend lægen siger, at du må. Hvis din MS ikke responderer på Zinbryta, kan lægen beslutte at stoppe din behandling med Zinbryta.

Hvis du har brugt for meget Zinbryta

Hvis du har injiceret mere end din sædvanlige dosis, og du får bivirkninger eller er bekymret, skal du tale med din læge eller sygeplejerske. Patienter har taget det dobbelte af den anbefalede dosis Zinbryta uden at få alvorlige, ekstra bivirkninger.

Hvis du har glemt at tage Zinbryta

Zinbryta injiceres månedligt. Forsøg at sætte en fast dag i måneden af til det for således at hjælpe dig med at huske injektionen.

- Hvis du glemmer en dosis, og det er inden for 2 uger fra din glemte dosis, skal du give dig selv en injektion, så snart du kan. Fortsæt derefter som normalt og hold dig til din sædvanlige injektionsdag.
- Hvis der er gået mere end 2 uger fra din glemte dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste dosis på den sædvanlige dag.

Tag under ingen omstændigheder to injektioner som erstatning for en glemt dosis.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. **Forsøg ikke selv at behandle bivirkninger**, men kontakt din læge eller sygeplejerske. Nogle bivirkninger kan nødvendiggøre, at din læge afbryder behandlingen og henviser dig til en specialist.

Alvorlige bivirkninger:

Leverproblemer:

(Almindelige - kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter)

- kvalme uden grund
- opkastning
- ondt i maven
- øget træthed
- manglende appetit
- huden eller det hvide i øjnene bliver gullig
- mørk (tefarvet) urin

(Ikke almindelig – kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Svær leverbetændelse, som kan være livstruende eller medføre død

Kontakt omgående lægen. Disse bivirkninger kan være tegn på et alvorlig leverproblem.

Patientkortet indeholder yderligere oplysninger om disse bivirkninger.

Hudreaktioner:

(Almindelige - kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- svært, udbredt udslæt.

Depression:

(Ikke almindelige - kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- en følelse af ualmindelig tristhed, håbløshed eller ringe selvagtelse
- irritabilitet, bliver hurtigt vred
- nervøsitet, angst
- tanker om at gøre skade på dig selv eller begå selvmord

Lungeinfektioner:

(Almindelige - kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- lungeinfektion (f.eks. lungebetændelse, bronchitis)

Lavt antal røde blodlegemer (autoimmun hæmolytisk anæmi):

(Ikke almindelig – kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- bleghed
- øget træthed
- mørk urin
- stakåndethed
- huden eller det hvide i øjnene bliver gullig.

Øget træthed, mørk urin, og hvis huden eller det hvide i øjenene bliver gullig, kan også være symptomer på leverproblemer, se punktet ovenfor om leverproblemer.

Tarminflammation (colitis):

(Almindelig - kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- diarré, der ikke holder op
- ondt i maven
- feber
- blod i afføringen

Ondt i maven kan også være et symptom på leverproblemer, se punktet ovenfor om leverproblemer.

Et lavt antal hvide blodlegemer (lymfocytter)

Zinbryta kan nedsætte antallet af hvide blodlegemer, derfor skal du have dit blod tjekket hver 3. måned.

Kontakt omgående lægen, hvis du får alvorlige bivirkninger.

Andre bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter)

- luftvejsinfektioner såsom hoste og forkølelser (infektion i de øvre luftveje)
- forhøjede leverenzymmer i blodet (viser sig i blodprøverne)

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter)

- influenza
- ondt i halsen, betændelse i mandlerne (svælgekatar, strubekatar)
- løbende næse (rhinitis)
- hududslæt, herunder betændt, irriteret, kløende, tør eller skællende hud (dermatitis, eksem, psoriasis)
- hudinfektion (folliculitis, akne)
- nedsat antal leukocyt (viser sig i blodprøverne)
- stigning i kropstemperatur (feber)
- betændte eller forstørrede lymfeknuder (lymfadenopati, lymfadenitis)
- diarré
- forandringer i blodet (anæmi), som kan få dig til at føle dig svag

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter)

- Immunsygdom, der kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (sarkoidose)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Forsøg ikke at behandle bivirkninger selv. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

- Opbevar Zinbryta fyldt injektionssprøjte/pen i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Hold pakningen lukket, indtil du skal bruge en ny injektionssprøjte/pen.
- Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).
 - Må ikke nedfryses. Kassér Zinbryta, hvis det ved et uheld har været udsat for frost.
- Hvis du ikke har mulighed for at opbevare Zinbryta i køleskab, kan injektionssprøjter/penne opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i den originale yderpakning i op til 30 dage.
 - Sørg for, at Zinbryta højst er 30 dage uden for køleskab.
 - Hvis Zinbryta har været uden for køleskab i mere end 30 dage i alt, eller hvis du ikke er sikker på, hvor længe Zinbryta har stået ved stuetemperatur, skal du kassere injektionssprøjten/pennen (se punkt 7, Sådan injicerer du Zinbryta).
- Sæt ikke Zinbryta tilbage i køleskab, efter det har opnået stuetemperatur.

Yderligere information

Anvend ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker, at:

- injektionssprøjten/pennen er revnet eller ødelagt
- injektionsvæsken er uklar eller indeholder partikler
- injektionsvæsken har en anden farve end farveløs til let gullig
- pennen er blevet tabt eller er synligt beskadiget.

Bortskaffelse

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zinbryta indeholder:

Aktivt stof: daclizumab beta.

Hver fyldte injektionssprøjte indeholder 150 mg daclizumab beta i 1 ml injektionsvæske, opløsning.
Hver fyldte pen indeholder 150 mg daclizumab beta i 1ml injektionsvæske, opløsning.

Øvrige indholdsstoffer: natriumsuccinat, ravsyre, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker (se punkt 2 'Zinbryta indeholder en lille mængde natrium').

Udseende og pakningsstørrelser

Zinbryta er en farveløs til let gullig, klar til opalescerende injektionsvæske i en injektionssprøjte/pen.

Pakningsstørrelser: Hver pakning indeholder en fyldt glas-injektionssprøjte/fyldt pen med en påsat kanyle, klar til injektion. En multipakning med tre pakker med én injektionssprøjte/pen i hver er også tilgængelig.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Biogen (Danmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød
DK-3400
Danmark

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Anvisninger på næste side ➔

7. Sådan injicerer du Zinbryta

Injektion af Zinbryta

Læs disse anvisninger, før du begynder at bruge Zinbryta, og hver gang du får en ny pakning med lægemidlet. Der kan være nye oplysninger. Disse oplysninger kan ikke erstatte samtaler med din læge eller sygeplejerske om din sygdom eller din behandling.

Bemærk:

- **Før du bruger den fyldte injektionssprøjte med Zinbryta første gang**, skal lægen eller sygeplejersken vise dig, hvordan du klargør og injicerer den fyldte injektionssprøjte med Zinbryta rigtigt.
- ▲ Brug **ikke** mere end én fyldt injektionssprøjte om måneden.
- Den fyldte injektionssprøjte med Zinbryta er kun beregnet til injektion af lægemidlet under huden (subkutan).
- **Hver fyldt injektionssprøjte med Zinbryta kan kun anvendes én gang.** Del **ikke** den fyldte injektionssprøjte med Zinbryta med andre.

Nødvendigt udstyr til din injektion med Zinbryta

- Fyldt injektionssprøjte med Zinbryta



150 mg fyldt injektionssprøjte

Figur A

Ekstraudstyr, som ikke følger med i pakken (se figur B):

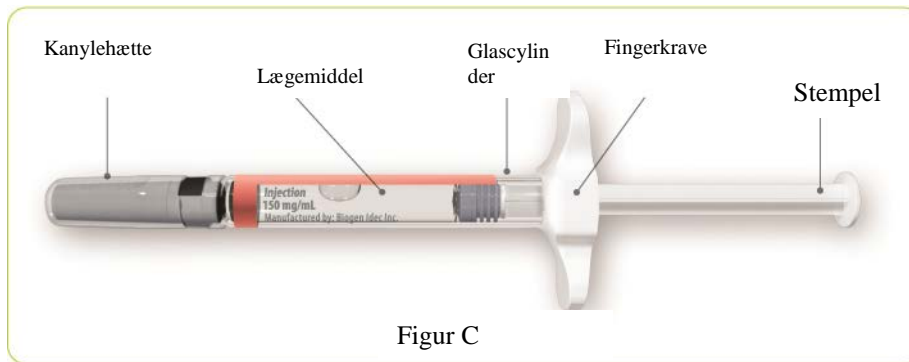
- spritserviet
- gazeserviet
- selvklæbende bandage eller plaster

Bed din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken forklare dig, hvordan du skal kassere brugte injektionssprøjter.



Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Den fyldte injektionsprøje med Zinbryta består af (se figur C)



Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Klargøring til injektionen

Bemærk:

- **Før du gør din injektion klar, skal du tage injektionssprøjten ud af køleskabet og lade den opnå stuetemperatur. Dette tager cirka 30 minutter.**
 - ▲ Anvend **ikke** eksterne varmekilder, såsom varmt vand, til at opvarme den fyldte injektionssprøjte med Zinbryta.
- Fingerkraven giver dig et bedre greb i injektionssprøjten og skal blive på.

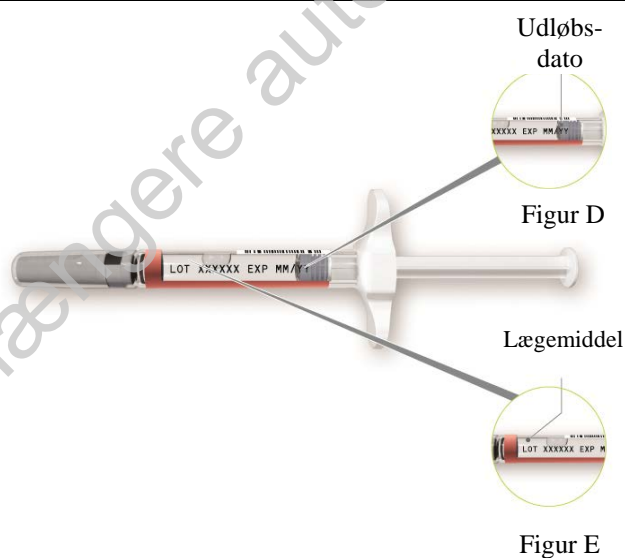
Trin 1: Saml tingene og vask dine hænder

- Find en ren og plan overflade med god belysning, såsom et bord. Saml de ting, du skal bruge til at give dig selv eller få en injektion.
- Vask dine hænder med sæbe og vand.

Trin 2: Kontroller den fyldte Zinbryta injektionssprøjte

- Kontroller udløbsdatoen på den fyldte Zinbryta injektionssprøjte (se figur D).
 - ▲ Anvend **ikke** den fyldte Zinbryta injektionssprøjte efter udløbsdatoen.

- Kontroller, at Zinbryta-lægemidlet er farveløst eller let gulligt (se figur E).
 - ▲ Anvend **ikke** den fyldte Zinbryta injektionssprøjte, hvis væsken er uklar eller indeholder partikler.
 - Du vil måske se luftbobler i Zinbryta-lægemidlet. Dette er normalt, og boblerne skal ikke fjernes før injektion.



Foretag injektionen

Trin 3: Vælg og rengør injektionsstedet

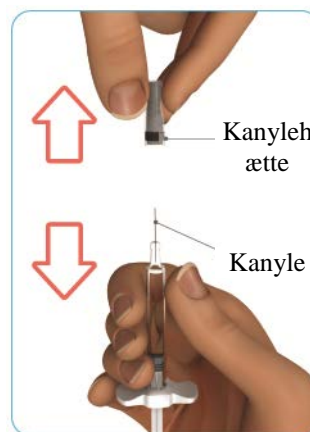
- Den fyldte Zinbryta injektionssprøjte er kun beregnet til subkutan injektion (injektion i huden).
- Den fyldte Zinbryta injektionssprøjte er beregnet til injektion i maven, låret eller bagsiden af overarmene (se figur F).
 - ▲ Injicer **ikke** direkte ind i navlen.
 - ▲ Injicer **ikke** et sted på kroppen, hvor huden er irriteret, øm, rød, har blå mærker eller er tatoveret, inficeret eller arret.
- Vælg et injektionssted og aftør huden med en spritserviet.
- Lad injektionsstedet tørre af sig selv, inden dosis injiceres.
- ▲ Du må **ikke** røre ved eller puste på dette sted igen, før du giver injektionen.



Figur F

Trin 4: Fjern kanylehætten

- Hold fast i injektionssprøjtes glascylinder med den ene hånd. Sørg for, at hånden ikke trykker på fingerkraven. Tag godt fat i kanylehætten med den anden hånd og træk den lige af kanylen (se figur G).
 - ▲ **Vær forsigtig**, når du fjerner kanylehætten, for ikke at komme til skade på kanylen.
 - ▲ Rør **ikke** ved kanylen.
 - ▲ **Pas på** – sæt **ikke** hætten på den fyldte Zinbryta injektionssprøjte igen. Du kan komme til skade på kanylen.



Figur G

Trin 5: Klem forsigtigt om injektionsstedet

- Klem forsigtigt om huden omkring det rengjorte injektionssted med tommelfingeren og pegefingern for at lave en lille bule (se figur H).



Figur H

Trin 6: Injicér lægemidlet

- Hold den fyldte Zinbryta injektionssprøjte i en vinkel på 45-90° i forhold til injektionsstedet (se figur I). Stik hurtigt kanylen lige i hudfolden, indtil kanylen er trængt helt ind under huden (se figur I).
- Slip hudfolden, når kanylen er stukket ind.
- ▲ Træk **ikke** stemplet tilbage.



Figur I

- Tryk langsomt stemplet helt i bund, indtil injektionssprøjten er tom (se figur J).
- ▲ Træk **ikke** den fyldte Zinbryta injektionssprøjte ud af injektionsstedet, før du har trykket stemplet helt i bund.



Figur J

Trin 7: Fjern den fyldte injektionssprøjte fra injektionsstedet

- Træk kanylen lige ud (se figur K).
- ▲ **Pas på** – sæt **ikke** hættten på den fyldte Zinbryta injektionssprøjte igen. Du kan komme til skade på kanylen.
- ▲ Brug **ikke** Zinbryta injektionssprøjten igen.



Figur K

Efter injektion

Trin 8: Bortskaffelse af den brugte Zinbryta injektionssprøjte

- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvordan du skal bortskaffe den brugte injektionssprøjte på korrekt vis.

Trin 9: Pleje af injektionsstedet

- Sæt en gazeserviet, selvklæbende bandage eller plaster på injektionsstedet, hvis det er nødvendigt.

Generelle advarsler

- ▲ Genanvend **ikke** den fyldte Zinbryta injektionssprøjte.
- ▲ Del **ikke** den fyldte Zinbryta injektionssprøjte med andre.
- **Opbevar den fyldte Zinbryta injektionssprøjte og al anden medicin utilgængeligt for børn.**

Opbevaring

- Den anbefalede opbevaring er kontrolleret afkøling mellem 2 °C og 8 °C i den lukkede, originale yderpakning for at beskytte mod lys.
- Om nødvendigt kan Zinbryta opbevares uden afkøling i den lukkede originale yderpakning ved op til 30 °C i op til 30 dage.
- ▲ Sæt **ikke** den fyldte Zinbryta injektionssprøjte tilbage i køleskab, efter den har opnået stuetemperatur.
- ▲ Må **ikke** nedfryses eller udsættes for høje temperaturer.

7. Sådan injicerer du Zinbryta

⚠ Forsigtig! Fjern **ikke** hættten, før du er klar til at injicere.

Læs disse anvisninger, før du begynder at bruge Zinbryta, og hver gang du får en ny pakning med lægemidlet. Der kan være nye oplysninger. Disse oplysninger kan ikke erstatte samtaler med din læge eller sygeplejerske om din sygdom eller din behandling.

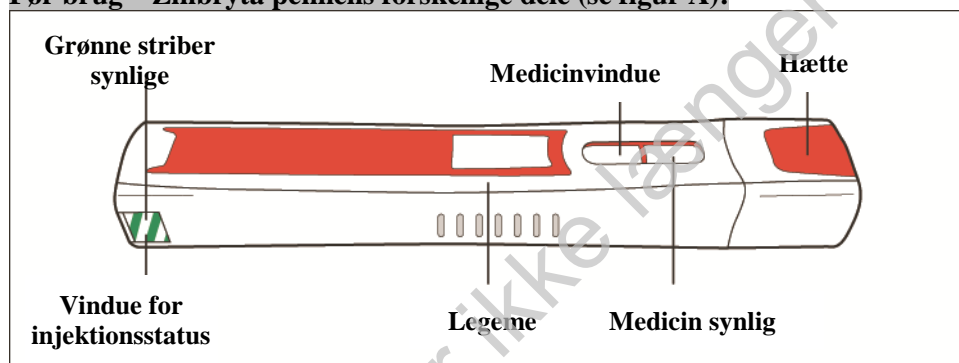
Bemærk:

- **Før du bruger pennen for første gang**, skal lægen eller sygeplejersken vise dig eller din hjælper, hvordan du klargør og injicerer pennen.
- Pennen er kun beregnet til injektion under huden (subkutan).
- Hver pen må kun anvendes én gang.
- ⚠ **Del ikke** pennen med andre, for at undgå at overføre en infektion til dem eller selv få en infektion fra dem.
- ⚠ **Brug ikke mere end 1** pen om måneden.
- ⚠ **Anvend ikke** pennen, hvis den er blevet **tabt eller er synligt beskadiget**.

Nødvendigt udstyr til injektion med Zinbryta pennen:

- 1 Zinbryta 150 mg pen (se figur A)

Før brug – Zinbryta pennens forskellige dele (se figur A):



Figur A

⚠ Forsigtig! Fjern **ikke** hættten, før du er klar til at injicere. Hvis du fjerner hættten, må du ikke sætte den på pennen igen. Hvis den sættes på igen, kan det medføre, at pennen låser.

Ekstraudstyr, som ikke følger med i pakken (se figur B):



Figur B

Klargøring til injektion

Trin 1: Tag pennen ud af køleskabet

a. Tag pennen ud af æsken i køleskabet 30 minutter før injektionen skal foretages, så den kan få mulighed for at opnå stuetemperatur.

▲ Anvend **ikke** eksterne varmekilder, såsom varmt vand, til at opvarme pennen.

Trin 2: Saml tingene, og vask dine hænder

- a. Find en ren og plan overflade med god belysning, såsom et bord, og saml de ting, du skal bruge til at give dig selv eller få en injektion.
- b. Vask dine hænder med sæbe og vand.

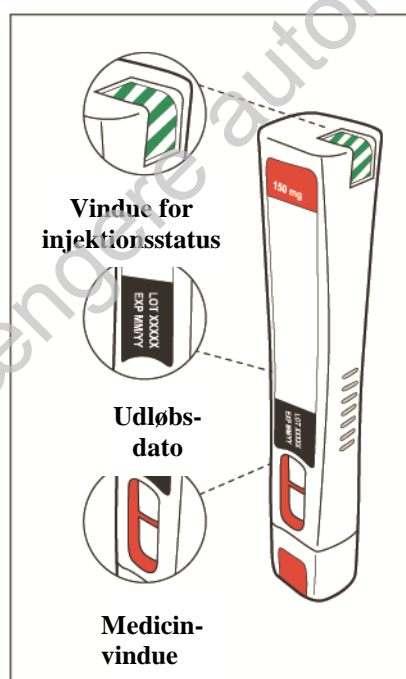
Trin 3: Kontroller Zinbryta pennen (figur C)

- Kontroller vinduet for injektionsstatus. Du skal kunne se grønne striber.
- Kontroller udløbsdatoen.
- Kontroller medicinvinduet og se efter, at Zinbryta-injektionsvæsken er farveløs til let gullig.

- ▲ Anvend **ikke** pennen, hvis:
- Du **ikke** ser de grønne striber i vinduet for injektionsstatus.
 - Den er **udløbet**.
 - Væsken er **uklar eller indeholder partikler**.

Bemærk: Du vil måske se luftbobler i medicinvinduet. Dette er normalt og vil ikke påvirke din dosis.

▲ Anvend **ikke** pennen, hvis den har været **tabt eller er synligt beskadiget**.



Figur C

Trin 4: Vælg og rengør dit injektionssted

- Vælg et injektionssted på låret, maven eller bagsiden af overarmen (se fremhævede områder på figur D).
 - Hvis nogle steder er for vanskelige for dig at nå, kan du bede en trænet hjælper om hjælp.

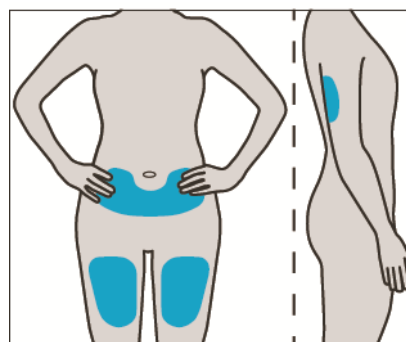
▲ Injicér **ikke** et sted på kroppen, hvor **huden er irriteret, rød, har et blåt mærke, er tatoveret, inficeret eller arret**.

▲ Injicér **ikke** direkte i **navlen**.

- Aftør huden med en spritserviet.

▲ **Bemærk:** **Undlad at berøre eller puste** på dette sted, før injektionen foretages.

- Lad injektionsstedet tørre af sig selv, inden dosis injiceres.

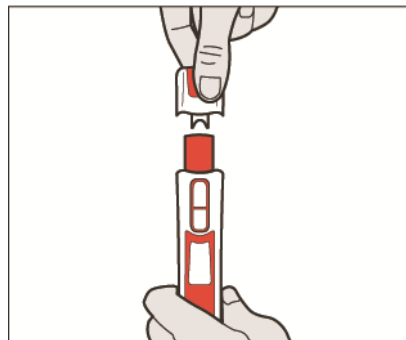


Figur D

Foretag injektionen

Trin 5: Fjern Zinbryta pennens hætte

- a. Træk pennens hætte lige af og læg den til side (se figur E). Pennen er nu klar til injektion.
- ▲ **Advarsel! Undlad** at berøre, aftørre eller på anden måde manipulere kanylehætten. Du kan komme til skade på kanylen, eller pennen kan låse.
 - ▲ **Sæt ikke** hættten på pennen igen. Dette kan låse pennen.

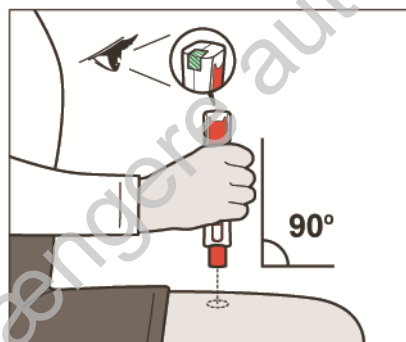


Figur E

Trin 6: Foretag injektionen

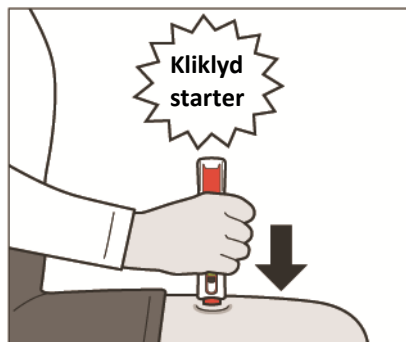
- a. Hold pennen over injektionsstedet. Kontrollér, at du kan se de grønne striber i vinduet for status for injektion (se figur F).
- Hold pennen i en vinkel på 90° over injektionsstedet.

Bemærk: Lad ikke pennen hvile på injektionsstedet, før du er klar til at injicere. Dette kan medføre, at pennen låser ved et uheld.



Figur F

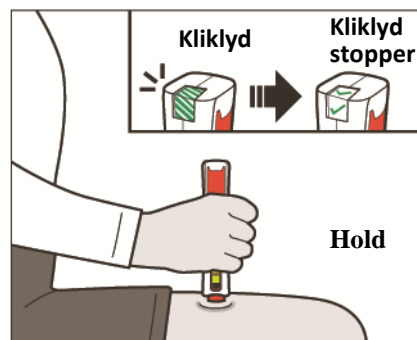
- b. Tryk pennen ned på injektionsstedet og hold den nede. Du vil høre en klikkende lyd. Dette fortæller dig, at medicinen injiceres (se figur G).



Figur G

c. Fortsæt med at holde pennen nede på injektionsstedet, indtil den klinkende lyd er stoppet (se figur H).

▲ **Løft ikke** pennen væk fra injektionsstedet, før den klinkende lyd er stoppet, og du ser grønne flueben i vinduet for status for injektion.



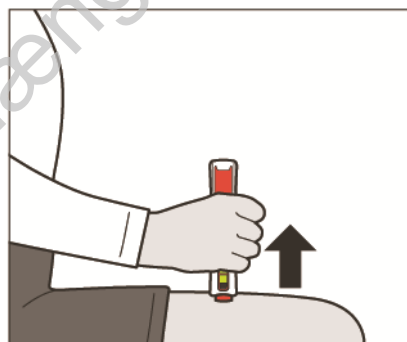
Figur H

▲ **Advarsel! Hvis du ikke hører klinkende lyde, eller du ikke ser grønne flueben i vinduet for injektionsstatus efter at have forsøgt at injicere, kan pennen være låst, og du har muligvis ikke fået injektionen. Hvis dette sker, skal du kontakte din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.**

Trin 7: Fjern Zinbryta pennen fra injektionsstedet

a. Efter den klinkende lyd er stoppet, løftes pennen væk fra injektionsstedet. Kanylehætten vil bevæge sig ud, så den dækker kanylen, og låse (se figur I).

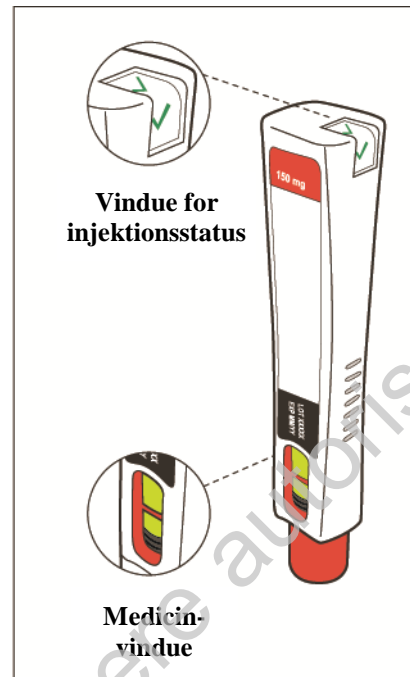
- Hvis der er blod på injektionsstedet, skal du tørre det af med gaseservietten og sætte en selvklæbende bandage eller et plaster på.



Figur I

Trin 8: Kontrollér, at du har fået hele din dosis Zinbryta (se figur J).

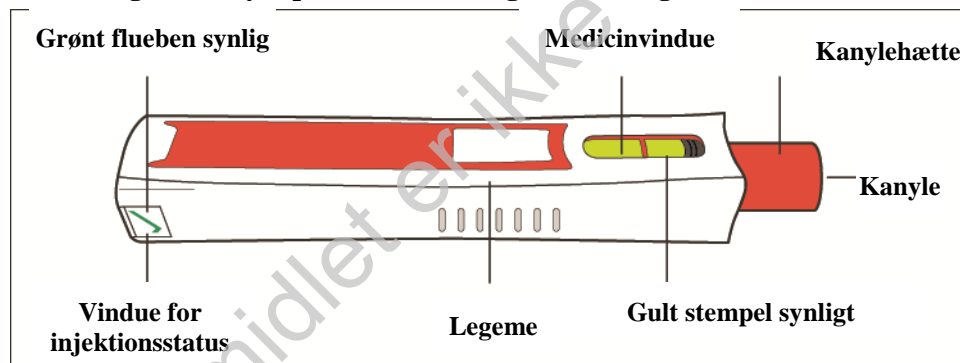
- a. Kontrollér vinduet for injektionsstatus. Du skal kunne se grønne flueben.
- b. Kontrollér medicinvinduet. Du skal kunne se et gult stempel.



Figur J

Efter injektionen

Efter brug – Zinbryta pennens forskellige dele (se figur K):



Figur K

Bemærk: Når pennen fjernes fra injektionsstedet, vil kanylehætten låse for at beskytte mod skade forårsaget af kanylen. **Sæt ikke hættten på pennen igen.**

Trin 9: Bortskaffelse af brugte Zinbryta penne

- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvordan du bortskaffer den brugte pen på korrekt vis.
- ▲ Sæt ikke hættten på pennen igen.

Trin 10: Pleje af injektionsstedet

- Sæt en gazeserviet, selvklæbende bandage eller plaster på injektionsstedet, hvis det er nødvendigt.

Opbevaring

- Den anbefalede opbevaring er kontrolleret afkøling mellem 2 °C og 8 °C i den lukkede, originale æske for at beskytte lægemidlet mod lys.
- Om nødvendigt kan Zinbryta opbevares uden afkøling i den lukkede originale æske ved op til 30 °C i op til 30 dage.
- ▲ Sæt **ikke** Zinbryta pennen i køleskabet igen efter opvarmning til stuetemperatur.
- ▲ Må **ikke** nedfryses eller udsættes for høje temperaturer.
- **Zinbryta pennen og al anden medicin opbevares utilgængeligt for børn.**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Lægemidlet er ikke lægemidlet autoriseret

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for daclizumab beta er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Sarkoidose

12 tilfælde af sarkoidose, bekræftet af sundhedspersonale, er rapporteret kumulativt fra kliniske studier. Der er ikke blevet rapporteret nogen risikofaktorer eller alternativ ætiologi i nogen af disse tilfælde. Der er også en plausibel virkningsmekanisme for udvikling af sarkoidose på grund af den immunmodulerende virkning af daclizumab beta og daclizumab betas involvering i udviklingen af andre immunmedierede hændelser. Et kausalt forhold mellem daclizumab beta og sarkoidose anses for muligt.

Colitis

Der er modtaget 4 nye alvorlige tilfælde af colitis, der er bekræftet af sundhedspersonale, i løbet af denne periode. Kumulativt er der indhentet 24 tilfælde af colitis fra kliniske studier. Der er en plausibel virkningsmekanisme for udvikling af denne colitis på grund af de immunmodulerende egenskaber ved daclizumab beta og daclizumab betas involvering i udviklingen af andre immunmedierede hændelser. Et kausalt forhold mellem daclizumab beta og colitis er muligt. Pkt. 4.8 i produktresuméet er blevet gennemgået, og bivirkningen sarkoidose er blevet tilføjet med hyppigheden ikke almindelig, og bivirkningen colitis med hyppigheden almindelig.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for daclizumab beta er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder daclizumab beta, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.