

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zinbryta 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Zinbryta 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze enthält 150 mg Daclizumab beta in 1 ml Injektionslösung.

Ein Fertigpen enthält eine Fertigspritze, die 150 mg Daclizumab beta in 1 ml Injektionslösung enthält.

Daclizumab beta wird anhand einer murinen Myelomzelllinie (NS0) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Farblose bis leicht gelbliche, klare bis leicht opaleszierende Flüssigkeit mit einem pH-Wert von 6.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zinbryta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die auf mindestens zwei krankheitsmodifizierende Therapien (DMT, disease modifying therapy) nicht ausreichend angesprochen haben und bei denen eine Behandlung mit jeder anderen DMT kontraindiziert oder aus anderen Gründen ungeeignet ist. (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Multipler Sklerose hat.

Dosierung

Die empfohlene Zinbryta-Dosis beträgt 150 mg, einmal pro Monat subkutan injiziert.

Wurde eine Dosis vergessen und dies wurde innerhalb von zwei Wochen nach der vergessenen Dosis bemerkt, sollten die Patienten angewiesen werden, unverzüglich ihre vergessene Dosis nachzuholen. Die Behandlung kann dann im ursprünglichen monatlichen Dosierungsplan fortgeführt werden.

Sind mehr als zwei Wochen nach der vergessenen Dosis verstrichen, sollten die Patienten die vergessene Dosis überspringen, die nächste geplante Dosis abwarten und in ihrem ursprünglichen monatlichen Dosierungsplan bleiben.

Um eine vergessene Dosis nachzuholen, darf nur eine Dosis auf einmal angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

In klinischen Studien mit Daclizumab beta gab es nur eine begrenzte Anzahl von Patienten über 55 Jahre. Es konnte nicht ermittelt werden, ob diese Patienten anders als jüngere Patienten auf den Wirkstoff ansprechen.

Nierenfunktionsstörung

Daclizumab beta wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Da die renale Ausscheidung kein Hauptausscheidungsweg ist, werden Dosisanpassungen als nicht notwendig erachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Daclizumab beta wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Zinbryta ist kontraindiziert bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zinbryta bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bei Multipler Sklerose nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zinbryta ist zur subkutanen Anwendung.

Es wird empfohlen, dass das medizinische Fachpersonal die Patienten in der richtigen Praktik der subkutanen Selbstinjektion mit einer Fertigspritze/**einem Fertigpen** unterweist. Die üblichen Stellen für die subkutane Injektion sind Oberschenkel, Bauch und Oberarmrückseite.

Zinbryta wird mit einer bereits angebrachten Injektionsnadel geliefert. Die Fertigspritzen/**Fertigpens** enthalten eine Einzeldosis und sind nach der Anwendung zu beseitigen.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank sollte Zinbryta vor der Injektion Raumtemperatur (20°C - 30°C) erreichen (nach ungefähr 30 Minuten). Zum Erwärmen von Zinbryta dürfen keine externen Wärmequellen, wie z. B. heißes Wasser, verwendet werden.

Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn:

- die Spritze/**der Pen** einen Sprung aufweist oder beschädigt ist.
- die Lösung trüb ist oder Schwebeteilchen zu sehen sind.
- die Lösung nicht farblos bis gelblich ist, sondern eine andere Verfärbung aufweist.
- **der Pen fallen gelassen wurde oder erkennbare Schäden aufweist.**

4.3 Gegenanzeigen

Zinbryta ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie oder anaphylaktoide Reaktionen) gegen alle Darreichungsformen von Daclizumab oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Zinbryta.

Vorbestehende Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberschädigung

Aufgrund des Risikos für eine Leberschädigung ist die Anwendung von Zinbryta einschränkt (siehe Abschnitt 4.1).

Bei der Anwendung von Zinbryta sind schwerwiegende Leberschädigung, einschließlich Anstieg der Serum-Transaminasen und Fälle von tödlich verlaufener Autoimmunhepatitis und fulminanter Leberinsuffizienz aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Fälle traten sowohl kurz nach Therapiebeginn als auch bei Patienten auf, die bereits mehrere Behandlungen erhalten hatten, ebenso mehrere Monate nach Therapieende.

Vor Therapiebeginn mit Zinbryta sollten die Serum-Transaminasen- (ALT und AST) und Gesamtbilirubin-Werte bestimmt und die Patienten auf Hepatitis B (HBV) und C (HCV) untersucht werden. Ein Therapiebeginn wird bei Patienten mit ALT- oder AST-Werten vom ≥ 2 -Fachen der Normalwert-Obergrenze (ULN, upper limit of normal) nicht empfohlen und ist kontraindiziert bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3). Wurden Patienten positiv auf eine HBV- oder HCV-Infektion getestet, ist Rücksprache mit einem Arzt zu halten, der Erfahrung in der Behandlung dieser Lebererkrankungen hat. Ein Therapiebeginn wird bei Patienten, bei denen zusätzlich zur Multiplen Sklerose weitere Autoimmunerkrankungen bestehen, nicht empfohlen.

Während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der letzten Zinbryta-Dosis sollen die Serum-Transaminasen- und Gesamtbilirubin-Werte der Patienten mindestens einmal monatlich und so zeitnah wie möglich vor jeder Anwendung des Arzneimittels überprüft werden, und wenn es klinisch angezeigt ist, auch häufiger. Das Absetzen der Behandlung wird bei Patienten empfohlen, deren ALT- oder AST-Werte auf das > 3 -Fache der Normalwert-Obergrenze (ULN) angestiegen sind, unabhängig von den Bilirubin-Werten.

Die Patienten sind über das Risiko einer Leberschädigung, über die Notwendigkeit der regelmäßigen Überwachung der Leberfunktion sowie über die möglichen Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung aufzuklären. Entwickelt ein Patient klinische Anzeichen und Symptome, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten (z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Ermüdung, Anorexie oder Ikterus und/oder dunkler Urin), wird empfohlen, unverzüglich die Serum-Transaminasen zu bestimmen, die Zinbryta-Therapie zu unterbrechen und den Patienten umgehend an einen Hepatologen zu überweisen.

Ein Absetzen der Behandlung ist zu erwägen, wenn kein ausreichendes Ansprechen auf die Behandlung erzielt wurde oder der Patient dem Erfordernis einer geplanten Überwachungen der Leberfunktion nicht Folge leistet.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Zinbryta und Arzneimitteln mit bekanntem hepatotoxischem Potenzial ist Vorsicht geboten. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und pflanzliche Präparate (siehe Abschnitt 4.5).

Der folgende Abschnitt „Schulungsleitfaden“ enthält Angaben zum „*Ärzteleitfaden zum Umgang mit Risiken hepatischer Komplikationen*“ und zur Patientenkarte, die begleitend zur Anwendung mit diesem Arzneimittel empfohlen werden.

Schulungsleitfaden

Alle Ärzte, die Zinbryta verordnen, müssen sicherstellen, dass sie mit dem Ärzteleitfaden zum Umgang mit Risiken hepatischer Komplikationen für dieses Arzneimittel vertraut sind.

Die Ärzte sollen das Risiko einer Leberschädigung mit den Patienten besprechen und ihnen eine Patientenkarte aushändigen.

Diese Karte informiert die Patienten über das Risiko einer schwerwiegenden Leberschädigung und die möglichen Symptome, damit sie sich der Situationen bewusst sind, in denen sie umgehend mit einem Arzt Kontakt aufnehmen sollten. Außerdem erläutert die Karte die Notwendigkeit der Überwachung der Leberfunktion und unterrichtet den Patienten über die Wichtigkeit der Einhaltung ihrer regelmäßigen monatlichen Blutuntersuchungen.

Hautreaktionen

Bei der Anwendung von Zinbryta wurden Hautreaktionen, einige davon schwerwiegend (z. B. exfoliativer Hautausschlag oder Dermatitis, toxischer Hautausschlag) berichtet. Hautreaktionen klangen üblicherweise unter Standardversorgung ab, einschließlich der Behandlung mit topischen oder systemischen Steroiden. Falls ein Patient einen diffusen oder hoch entzündlichen Ausschlag entwickelt, kann eine Überweisung an einen Dermatologen und ein Abbruch der Zinbryta-Therapie notwendig sein (siehe Abschnitt 4.8).

Depression

Zinbryta sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit vorbestehenden oder aktuellen depressiven Erkrankungen. Patienten, die mit Zinbryta behandelt werden, sollten angewiesen werden, jegliche Anzeichen einer neuen oder sich verschlechternden Depression und/oder Suizidgedanken dem behandelnden Arzt sofort mitzuteilen. Wenn ein Patient eine schwere Depression und/oder Suizidgedanken entwickelt, sollte ein Abbruch der Therapie mit Zinbryta in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Infektionen

Bei der Anwendung von Zinbryta wurden Infektionen, einige davon schwerwiegend (z. B. Pneumonie und Bronchitis) berichtet. Wenn sich eine schwerwiegende Infektion entwickelt, kann es notwendig sein, die Behandlung mit Zinbryta bis zum Abklingen der Infektion zu unterbrechen.

Bei mit Zinbryta behandelten Patienten wurden Tuberkuloseinfektionen berichtet. Bei Patienten, die Tuberkulose gehabt haben oder die in endemischen Gebieten der Krankheit leben, sollte vor Behandlungsbeginn ein Screening auf aktive Tuberkulose durchgeführt werden, und die Patienten sollten während der Behandlung überwacht werden.

Bei Patienten mit schwerer aktiver Infektion sollte in Erwägung gezogen werden, den Behandlungsbeginn mit Zinbryta zu verschieben (siehe Abschnitt 4.8).

Zinbryta wurde bei Patienten mit Immundefizienz-Syndrom nicht untersucht.

Autoimmunhämolytische Anämie

Bei Patienten, die eine Behandlung mit Zinbryta erhielten, wurden Fälle autoimmunhämolytischer Anämien berichtet, die sich unter einer Standardbehandlung und nach Absetzen von Zinbryta zurückbildeten.

Wenn ein Patient Anzeichen oder Symptome einer autoimmunhämolytischen Anämie zeigt (wie z. B. Blässe, Ermüdung, dunkler Urin, Ikterus, Kurzatmigkeit), ist die Überweisung an einen Facharzt und das Absetzen von Zinbryta in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei der Anwendung von Zinbryta wurden Fälle von Kolitis berichtet. Die Kolitis verbesserte sich nach Abbruch der Zinbryta-Therapie und unter Standardbehandlung. Die Überweisung von Patienten mit Symptomen einer Kolitis (z. B. Abdominalschmerz, Fieber, anhaltende Diarrhoe) an einen Spezialisten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Lymphopenie

Die in klinischen Studien mit Zinbryta beobachtete Lymphopenie war meist mild bis moderat ($\geq 500/\text{mm}^3$). Eine anhaltende schwere Lymphopenie ($< 500/\text{mm}^3$) wurde in klinischen Studien mit Zinbryta nicht beobachtet. Als Vorsichtsmaßnahme wird dennoch die Kontrolle des großen Blutbilds alle drei Monate empfohlen.

Das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) wurde im Zusammenhang mit der Behandlung mit Zinbryta nicht nachgewiesen.

Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält 0,14 mmol Natrium pro Dosis. Es ist nahezu „natriumfrei“ und kann von Patienten unter kochsalzarmer Diät angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zinbryta wird wahrscheinlich weder durch Leberenzyme noch mittels renaler Ausscheidung verstoffwechselt. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von Zinbryta und symptomatischen MS-Therapien vor.

Leberschädigung

Bei Patienten, die Zinbryta zusammen mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln einnahmen, traten Fälle von Leberschädigung auf, wobei die Rolle dieser Arzneimittel unklar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung von Zinbryta und Arzneimitteln mit bekanntem hepatotoxischem Potenzial, einschließlich nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel und pflanzlicher Präparate, wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 4.4).

Immunisierungen

Die Sicherheit von Impfungen mit viralen Lebendimpfstoffen während der Behandlung mit Zinbryta wurde nicht untersucht. Die Impfung mit Lebendimpfstoffen wird während der Behandlung mit Zinbryta und bis zu vier Monate nach Beendigung der Therapie nicht angeraten.

In einer klinischen Studie wiesen Patienten (n=90) mit Zinbryta-Langzeittherapie angemessene Immunantworten gegen einen inaktivierten, trivalenten saisonalen Influenzaimpfstoff auf. Die Stärke der Immunantwort gegen den saisonalen Influenzaimpfstoff und der Anteil der Patienten mit Serokonversion und -protektion waren vergleichbar mit denen, die bei gesunden Probanden beobachtet wurden. Patienten mit Zinbryta-Therapie können Totimpfstoffe erhalten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Zinbryta bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Zinbryta darf während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Bei säugenden Cynomolgus-Affen wurde eine Ausscheidung von Daclizumab beta in die Milch festgestellt (nähere Angaben siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Zinbryta in die Muttermilch übergeht. Obwohl humanes IgG in die Muttermilch übergeht, legen veröffentlichte Daten nahe, dass Antikörper in der Muttermilch nicht in erheblichen Mengen in den Blutkreislauf des Neugeborenen/Kindes übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden.

Falls eine Frau während der Zinbryta-Behandlung stillen möchte, sollte sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Auswertung von Fertilitätsindices in tierexperimentellen Studien ergab keinen Anhalt für eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität durch Zinbryta (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Zinbryta auf die menschliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zinbryta hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der placebokontrollierten Studie (die SELECT-Studie) erhielten 417 Patienten für bis zu einem Jahr Zinbryta (150 mg, n=208; 300 mg, n=209; alle vier Wochen). In der Verum-kontrollierten Studie (die DECIDE-Studie) erhielten 919 Patienten Zinbryta (150 mg, alle vier Wochen) und 922 Patienten Interferon beta-1a intramuskulär (30 Mikrogramm pro Woche) für mindestens 2 Jahre und bis zu 3 Jahre.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Zinbryta-Therapie führten, waren hepatische Reaktionen, einschließlich erhöhter Serum-Transaminasen (5 %), und Hautreaktionen (4 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit Zinbryta waren Hautausschlag, erhöhte Alaninaminotransferase (ALT), Depression, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Grippe, Schmerzen im Oropharynx und Lymphadenopathie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA als „bevorzugte Begriffe“ den MedDRA-Systemorganklassen nach Häufigkeit und Inzidenz zugeordnet. Die Nebenwirkungen werden innerhalb einer Häufigkeitsgruppe nach abnehmender Schwere aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben der unten aufgeführten Nebenwirkungen werden folgenden Kategorien zugeordnet:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 1: Berichtete Nebenwirkungen mit Zinbryta 150 mg

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege†	Sehr häufig
	Nasopharyngitis†	Sehr häufig
	Pneumonie	Häufig
	Atemwegsinfektion	Häufig
	Bronchitis	Häufig
	Virusinfektion	Häufig
	Grippe†	Häufig
	Laryngitis	Häufig
	Tonsillitis†	Häufig
	Pharyngitis	Häufig
	Follikulitis	Häufig
	Rhinitis*	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie†	Häufig
	Lymphadenitis	Häufig
	Anämie*	Häufig
	Autoimmunhämolytische Anämie	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Sarkoidose	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Depression*	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schmerzen im Oropharynx†	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Häufig
	Kolitis	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Dermatitis	Häufig
	Dermatitis allergisch	Häufig
	Ekzem†	Häufig
	Psoriasis	Häufig
	seborrhoische Dermatitis†	Häufig
	Exfoliation der Haut	Häufig
	Ausschlag*†	Häufig
	makulo-papulöser Ausschlag	Häufig
	Akne†	Häufig
	Erythem	Häufig
	Pruritus	Häufig
	trockene Haut	Häufig
	exfoliativer Hautausschlag	Gelegentlich
	toxischer Hautausschlag	Gelegentlich
	nummuläres Ekzem	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber*	Häufig

Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasen erhöht	Sehr häufig
	Autoimmunhepatitis	Gelegentlich
	Hepatitis, fulminant verlaufend	Nicht bekannt
Untersuchungen	Leberfunktionstest anomal	Sehr häufig
	Lymphozytenzahl erniedrigt	Häufig

*Mit einer ≥ 2 % höheren Inzidenz als Placebo beobachtet

†Mit einer ≥ 2 % höheren Inzidenz als Interferon beta-1a (intramuskulär) beobachtet

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Leberschädigung

Schwerwiegende Leberschädigung, einschließlich tödlich verlaufender Fälle von Autoimmunhepatitis und fulminantem Leberversagen sind bei mit Zinbryta behandelten Patienten aufgetreten.

Schwerwiegende Ereignisse, einschließlich Autoimmunhepatitis, Hepatitis und Ikterus, wurden bei 1,7 % der Patienten in klinischen Studien beobachtet.

In klinischen Studien traten Serum-Transaminasen-Erhöhen zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der letzten Zinbryta-Dosis auf. Die meisten Patienten hatten leichtgradige Erhöhungen, die unterhalb oder bis zu 3 x ULN lagen und sich spontan zurückbildeten. In klinischen Studien traten ALT- oder AST-Erhöhen unter Zinbryta-Behandlung häufiger auf als unter Placebo und Interferon beta-1a (intramuskulär). Die Häufigkeit von Therapieabbrüchen infolge von medikamentös bedingter Leberstörungen betrug bei mit Zinbryta behandelten Patienten 5 % und 4 % bei mit Interferon beta-1a (intramuskulär) behandelten Patienten.

Tabelle 2. In klinischen Studien beobachtete kumulative Inzidenz von ALT- oder AST-Höchstwerten (auf Basis von Labordaten)

	Daclizumab 150 mg (N=1943)	Interferon beta-1a (N=922)	Placebo (N=204)
Gesamtexposition (Patientenjahre)	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 %
AST oder ALT ≥ 3 x ULN UND Gesamtbilirubin ≥ 2 x ULN	0,77 %	0,1 %	0,5 %

Hautreaktionen

Im Vergleich zu Placebo und Interferon beta-1a (intramuskulär) erhöhte Zinbryta in klinischen Studien die Häufigkeit von Hautreaktionen [18 % vs. 13 % (Placebo); 37 % vs. 19 % (Interferon beta-1a (intramuskulär))] und schwerwiegenden Hautreaktionen [< 1 % vs. 0 % (Placebo); 2 % vs. < 1 % (Interferon beta-1a (intramuskulär))].

Die häufigsten Hautreaktionen waren Ausschlag, Dermatitis und Ekzem. Die Mehrheit der Patienten hatte Hautreaktionen, die von leichter oder mittelschwerer Ausprägung waren. Die Abbruchrate der mit Zinbryta behandelten Patienten aufgrund von Hautreaktionen betrug 4 %.

Depression

In klinischen Studien erhöhte Zinbryta die Häufigkeit des Auftretens von Depressionen [5 % vs. 1 % (Placebo); 8 % vs. 6 % (Interferon beta-1a (intramuskulär))]; die Häufigkeit schwerwiegender depressiver Reaktionen betrug < 1 % bei Patienten, die Zinbryta erhielten.

Infektionen

Im Vergleich zu Placebo und Interferon beta-1a (intramuskulär) erhöhte Zinbryta in klinischen Studien die Häufigkeit von Infektionen [50 % vs. 44 % (Placebo) und 65 % vs. 57 % (Interferon beta-1a

(intramuskulär))] und schwerwiegenden Infektionen [3 % vs. 0 % (Placebo); 4 % vs. 2 % (Interferon beta-1a (intramuskulär))]. Die häufigsten Infektionen waren Infektionen der oberen Atemwege und Virusinfektionen. Die mittlere Dauer war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Rate von Infektionen und schwerwiegenden Infektionen stieg mit der Zeit nicht an. Die Mehrheit der Patienten mit Infektionen setzte die Behandlung mit Zinbryta fort. Die Abbruchrate der mit Zinbryta behandelten Patienten aufgrund von Infektionen betrug < 1 %.

Autoimmunhämolytische Anämie

In klinischen Studien wurde bei < 1 % der mit Zinbryta behandelten Patienten eine autoimmunhämolytische Anämie berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In klinischen Studien wurde eine erhöhte Häufigkeit von schwerwiegender Kolitis (< 1 %) bei mit Zinbryta behandelten Patienten berichtet.

Lymphadenopathie

In klinischen Studien erhöhte Zinbryta die Häufigkeit von Lymphadenopathie, die im Verlauf des Behandlungszeitraums eintrat. Die Abbruchrate der mit Zinbryta behandelten Patienten aufgrund von Lymphadenopathie betrug < 1 %. Die Mehrheit der Patienten mit Lymphadenopathie setzte die Behandlung mit Zinbryta fort, und die Mehrheit der Fälle bildete sich innerhalb von drei Monaten zurück.

Immunogenität

In der DECIDE-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurden die Patienten in der 4. Woche und danach ca. alle 3 Monate auf Antikörpern gegen das Arzneimittel (Daclizumab beta) getestet. Therapiebedingte Antikörper gegen Daclizumab beta und neutralisierende Antikörper wurden bei 19 % (175/913) bzw. 8 % (71/913) der Studienteilnehmer beobachtet. Die Mehrheit der therapiebedingten Antikörperantworten gegen Daclizumab beta war vorübergehend (12 % [110/913]) und die übrige Minderheit (7 % [65/913]) war andauernd. Unter den auswertbaren Patienten war die Mehrheit der therapiebedingten neutralisierenden Antikörperantworten vorübergehend (6 % [56 von 913]) und 2 % der Patienten (15 von 913) hatten eine andauernde Antwort. Therapiebedingte Antikörper gegen das Arzneimittel und neutralisierende Antikörperantworten traten überwiegend im ersten Jahr der Therapie auf und ihre Häufigkeit nahm mit andauernder Zinbryta-Therapie ab.

Bei Patienten mit neutralisierenden Antikörpern war die Daclizumab beta-Clearance durchschnittlich um 19 % erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Es gab keine offensichtliche Korrelation zwischen der Bildung von Antikörpern gegen Daclizumab beta oder von neutralisierenden Antikörpern und dem klinischen Ansprechen, den Nebenwirkungen oder dem pharmakodynamischen Profil von Daclizumab beta.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über Erfahrungen zu Überdosierung wurde nur begrenzt berichtet. Die Sicherheit von Dosen über 300 mg (subkutan) oder 400 mg (intravenös) wurde nicht untersucht. Dosen bis zu dieser Höhe wurden ohne Anzeichen einer akuten Toxizität gut vertragen. Es wird davon ausgegangen, dass bei höheren Dosen die möglichen Nebenwirkungen voraussichtlich mit dem Sicherheitsprofil von Daclizumab beta bei MS-Patienten übereinstimmen.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung könnten Patienten ärztliche Hilfe benötigen und eine geeignete unterstützende Behandlung sollte eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC01

Wirkmechanismus

Daclizumab beta ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der an CD25 (IL-2R α) bindet und dadurch die Bindung von IL-2 an CD25 verhindert. Daclizumab beta moduliert die IL-2-Signalübertragung, indem es CD25-abhängige, hoch affine IL-2-Rezeptorsignale blockiert; dies führt zu höheren IL-2-Spiegeln, die dann für die Signalübertragung durch den intermediär affinen IL-2-Rezeptor zur Verfügung stehen. Die Haupteffekte dieser Modulation des IL-2-Signalwegs, die potenziell im Zusammenhang mit den therapeutischen Wirkungen von Daclizumab beta bei MS stehen, umfassen den selektiven Antagonismus von aktivierten T-Zell-Antworten und die Expansion der immunregulatorischen CD56^{bright} natürlichen Killerzellen (NK), die nachweislich aktivierte T-Zellen selektiv reduzieren. Zugleich wird angenommen, dass diese immunmodulatorischen Effekte von Daclizumab beta die ZNS-Pathologie bei MS verringern und dadurch das Auftreten von Schüben und das Fortschreiten der Behinderung senken.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien entsprachen die pharmakodynamischen Wirkungen von Zinbryta 150 mg alle vier Wochen subkutan angewendet der Modulation des IL-2-Signalwegs, wie durch die schnelle und anhaltende Sättigung der CD25-Zielrezeptoren auf den zirkulierenden T-Zellen und einen anhaltenden ca. 2-fachen Anstieg der IL-2-Konzentration im Serum nachgewiesen wurde. Darüber hinaus wurden innerhalb von zwei Wochen nach der ersten Dosis ein Anstieg der CD56^{bright} NK-Zellen und eine Abnahme der regulatorischen T-Zellen (bestimmt als CD4⁺CD127^{low}FoxP3⁺ T-Zellen) beobachtet, mit einem anhaltenden 5-fachen Anstieg der CD56^{bright} NK-Zellen über den Ausgangswert und einer ungefähr 60 %igen Abnahme der regulatorischen T-Zellen in der Behandlungsphase, mit einem Rückgang auf die Ausgangsniveaus ca. 20-24 Wochen nach der letzten Dosis. Während der Zinbryta-Behandlung blieben die durchschnittlichen Zellzahlen der großen Immununtergruppen (T-, B- und NK-Zellen) innerhalb des Normbereichs; die Anzahl der Gesamtlmphozyten, der T- und B-Zellen nahmen im ersten Behandlungsjahr um durchschnittlich $\leq 10\%$ gegenüber der Ausgangswerte ab. Die Gesamtlmphozytenzahlen gingen ca. 8-12 Wochen nach der letzten Dosis von Zinbryta (150 mg) auf Ausgangsniveau zurück. Gesamtlmphozytenzahlen von $< 0,8 \times 10^9$ Zellen/l ([Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen – CTCAE] Grad 2; mindestens eine Messung) traten im Rahmen der SELECT-Studie bei 4 % der mit Placebo-behandelten Patienten, und bei 5 % der mit Zinbryta-behandelten Patienten und im Rahmen der DECIDE-Studie bei 9 % der mit Interferon beta-1a (intramuskulär)-behandelten Patienten und bei 8 % der mit Zinbryta-behandelten Patienten auf. Die Gesamtzahlen der NK-Zellen stiegen aufgrund der Veränderung der CD56^{bright} NK-Zellen ungefähr um das 1,5-Fache an.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Zinbryta wurde in zwei Studien (SELECT und DECIDE) an Patienten mit RMS nachgewiesen. Die SELECT-Studie war eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie, in der die Patienten für eine Dauer von 52 Wochen alle 4 Wochen entweder Zinbryta 150 mg (n=208) oder 300 mg (n=209) versus Placebo (n=204) erhielten. Die DECIDE-Studie war eine doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppen-Studie für eine Dauer von mindestens 2 bis maximal 3 Jahren (96 bis 144 Wochen), mit Zinbryta 150 mg alle 4 Wochen (n=919) versus Interferon beta-1a (intramuskulär) 30 Mikrogramm wöchentlich (n=922). Die Studiendesigns und die Ausgangsdaten sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Studiendesign und Ausgangsdaten für die SELECT- und die DECIDE-Studie

Name der Studie	SELECT	DECIDE
Studiendesign		
Behandlung	52 Wochen	96 bis 144 Wochen
Krankheitsgeschichte	Patienten mit RMS, mindestens 1 Schub (klinisch und/oder MRT) im Laufe des Jahres vor der Randomisierung und einem EDSS-Wert von 0 bis 5,0. Für DECIDE: mindestens 2 Schübe (einer davon ein klinischer Schub) innerhalb der 3 vergangenen Jahre waren außerdem vorausgesetzt.	
Ausgangsdaten		
Durchschnittsalter (Jahre)	35,7	36,3
Durchschnittliche Krankheitsdauer (Jahre)	4,1	4,2
Durchschnittliche Anzahl der Schübe in den vergangenen 12 Monaten vor Studienbeginn	1,4	1,6
medianer EDSS-Wert	2,5	2,0
Prozentanteil mit EDSS $\geq 3,5$	36 %	30 %
Prozentanteil mit ≥ 1 Gd-aufnehmenden Läsion (Durchschnittswert)	44 % (1,8)	46 % (2,1)
Prozentanteil ≥ 2 Schüben im Jahr vor Studienbeginn	31 %	46 %
Prozentanteil mit vorheriger KMT (krankheitsmodifizierender Therapie)-Anwendung (%)	20 %	41 %

Die Ergebnisse der SELECT-Studie sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Im Vergleich zu Placebo reduzierte die Behandlung mit Zinbryta 150 mg alle 4 Wochen signifikant die jährliche Schubrate (ARR) und das Schubrisiko. Darüber hinaus gab es einen statistisch signifikanten Effekt auf die 24-wöchige bestätigte Behinderungsprogression der mit Zinbryta behandelten Patienten mit einer Hazard Ratio von 0,24 [95 % KI: 0,09, 0,63]. Die 300 mg Dosis lieferte gegenüber der 150 mg Dosis keinen Zusatznutzen.

Tabelle 4: SELECT-Studie klinische und MRT-Ergebnisse (nach 52 Wochen)

	Placebo	Zinbryta 150 mg	p-Wert
Klinische Endpunkte			
Anzahl der Patienten	196	201	
Jährliche Schubrate	0,458	0,211	
Rate Ratio [95 % KI]		0,461 [0,318, 0,668]	p<0,0001
Prozentanteil der schubfreien Patienten	64 %	81 %	
Hazard Ratio* [95 % KI]		0,45 [0,30, 0,67]	p<0,0001
Prozentanteil mit 24-wöchiger bestätigter Behinderungsprogression	11 %	2,6 %	
Hazard Ratio [95 % KI]		0,24 [0,09, 0,63]	p=0,0037
Prozentanteil mit 12-wöchiger bestätigter Behinderungsprogression	13 %	6 %	
Hazard Ratio [95 % KI]		0,43 [0,21, 0,88]	p=0,0211
Durchschnittliche Änderung der Punkte im MSIS-29 physischen Score	3,0 Punkte Verschlechterung	1,0 Punkt Verbesserung	p=0,0008
MRT-Endpunkte[#]			
Durchschnittliche Anzahl der neuen oder sich neu vergrößernden hyperintensiven T2-Läsionen	8,13	2,4	
Durchschnittliche Ratio Läsion [95 % KI]		0,30 [0,22, 0,40]	p<0,0001
Durchschnittliche Anzahl der neuen Gd-aufnehmenden T1-Läsionen zwischen 8 und 24 Wochen (bei monatlicher MRT-Untersuchung)	4,79	1,46	
Durchschnittliche Ratio Läsion [95 % KI]		0,31 [0,20, 0,48]	p<0,0001

* Hazard Ratio für das Schubrisiko

[#] MRT-Analysen umfassen alle auswertbaren Datensätze für jeden Endpunkt; T1 Gd-aufnehmende: MRT intensive Population

In Tabelle 5 und in Abbildungen 1-2 sind die Ergebnisse der DECIDE-Studie dargestellt. Die Behandlung mit Zinbryta reduzierte signifikant die jährliche Schubrate (ARR) und das Schubrisiko im Vergleich zu einer Behandlung mit Interferon beta-1a (intramuskulär). Darüber hinaus gab es einen statistisch signifikanten Effekt auf die 24-wöchige bestätigte Behinderungsprogression der mit Zinbryta behandelten Patienten mit einer Hazard Ratio von 0,73 [95 % KI: 0,55, 0,98]. In Woche 96 zeigte Zinbryta eine statistisch signifikante Reduktion der Anzahl der neuen oder sich neu vergrößernden hyperintensiven T2-Läsionen, der Anzahl der neuen Gd-aufnehmenden T1-Läsionen und der durchschnittlichen Anzahl der neuen hypointensen T1-Läsionen. Zusätzlich reduzierte Zinbryta die klinisch relevante Verschlechterung der von Patienten-berichteten physischen Beeinträchtigung

der MS ($\geq 7,5$ Punkte-Verschlechterung vom Ausgangswert bis Woche 96 im MSIS-29 physischen Score) verglichen mit Interferon beta-1a (intramuskulär).

Tabelle 5: DECIDE-Studie klinische und MRT-Ergebnisse (96 bis 144 Wochen) (Die Werte beziehen sich auf die Ergebnisse nach 96 Wochen, sofern nicht anders angegeben.)

	Interferon beta-1a (intramuskulär) 30 Mikrogramm	Zinbryta 150 mg	p-Wert
Klinische Endpunkte			
Anzahl der Patienten	922	919	
Jährliche Schubrate*	0,393	0,216	
Rate Ratio* [95 % KI]		0,550 [0,469, 0,645]	p<0,0001
Prozentanteil der schubfreien Patienten	59 %	73 %	
Hazard Ratio# * [95 % KI]		0,59 [0,50, 0,69]	p<0,0001
Prozentanteil mit 24-wöchiger bestätigter Behinderungsprogression	12 %	9 %	
Hazard Ratio* [95 % KI]		0,73 [0,55, 0,98]	p=0,03
Prozentanteil mit 12-wöchiger bestätigter Behinderungsprogression	14 %	12 %	
Hazard Ratio* [95 % KI]		0,84 [0,66, 1,07]	p=0,16
Prozentanteil der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung ($\geq 7,5$ Punkte) im MSIS-29 physischen Score	23 %	19 %	
Quotenverhältnis (Odds Ratio) [95 % KI]		0,76 [0,60, 0,95]	p=0,018
MRT-Endpunkte†			
Durchschnittliche Anzahl der neuen oder sich neu vergrößernden hyperintensiven T2-Läsionen	9,44	4,31	
Durchschnittliche Ratio Läsion [95 % KI]		0,46 [0,39, 0,53]	p<0,0001
Durchschnittliche Anzahl der neuen Gd-aufnehmenden T1-Läsionen	1,0	0,4	
Quotenverhältnis (Odds Ratio) [95 % KI]		0,25 [0,20, 0,32]	p<0,0001
Durchschnittliche Anzahl der neuen hypointensen T1-Läsionen	4,43	2,13	
Durchschnittliche Ratio Läsion [95 % KI]		0,48 [0,42, 0,55]	p<0,0001

* Quoten und Risikoreduktionen/Endpunkte werden über den Behandlungszeitraum bis zu 144 Wochen berechnet.

Hazard Ratio für das Schubrisiko.

† MRT-Analysen umfassen alle auswertbaren Datensätze für jeden MRT-Endpunkt.

Die Subgruppenanalysen in den SELECT- und DECIDE-Studien zeigten eine einheitliche Wirkung von Zinbryta im Vergleich zu Placebo und Interferon beta-1a (intramuskulär) für alle untersuchten Subgruppen (definiert durch demographische Merkmale und MS-Krankheitsmerkmale). Die Subgruppenanalyse der DECIDE-Studie zeigte eine statistisch signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR) und der Anzahl der neuen oder sich neu vergrößernden T2-hyperintensen Läsionen im Vergleich zu Interferon beta-1a (intramuskulär) über alle Subgruppen (Geschlecht, Alter, vorherige MS KMT-Therapie und Ausmaß der Krankheitsaktivität) hinweg.

Ein Effekt auf die Behinderungsprogression war vor allem bei Patienten mit einem Ausgangs-EDSS < 3,5 zu sehen. Jedoch konnten auch Hinweise für die Wirksamkeit bei Patienten mit einer schubförmig sekundär progredienten MS (SPMS), definiert als Patienten mit einem Ausgangs-EDSS $\geq 3,5$ und mindestens einem der drei folgenden Aspekte: 24-wöchige bestätigte Verschlechterung des EDSS oder ≥ 20 % Abnahme der Gehgeschwindigkeit im 25-Fuß-Gehtest (Timed 25-Foot-Walk, T25FW) oder ≥ 20 % Verschlechterung im 9-Loch-Steckbrett-Test (9-Hole Peg Test, 9-HPT), gezeigt werden.

Wirksamkeit bei Patienten mit hochaktiver Krankheit

Eine hochaktive Krankheit wurde wie folgt definiert:

- Patienten mit 2 oder mehr Schüben in einem Jahr und mit 1 oder mehr Gd-aufnehmenden Läsionen im kranialen MRT, oder
- Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus (mindestens 1 Jahr) einer vorherigen KMT-Behandlung angesprochen haben und während dieser Therapie mindestens 1 Schub im Vorjahr hatten und mindestens 9 hyperintense T2-Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gd-aufnehmende Läsion oder eine unveränderte oder erhöhte Schubrate im Vorjahr im Vergleich zu den 2 Vorjahren hatten.

Ergebnisse der klinische Studie DECIDE zeigten konsistente Behandlungseffekte in der hochaktiven Krankheitssubgruppe. Im Vergleich zu Interferon beta-1a intramuskulär (n=440) führte Zinbryta (n=404) zu einer Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR) (Rate Ratio 0,52 [95 % KI: 0,42, 0,64], $p < 0,0001$), der Anzahl von neuen oder sich neu vergrößernden T2- hyperintensen Läsionen (durchschnittliche Ratio Läsion 0,46 [95 % KI: 0,37, 0,57], $p < 0,0001$) und der 24-wöchigen bestätigten Behinderungsprogression (Hazard Ratio 0,60 [95 % KI: 0,40, 0,89], $p = 0,012$).

Abbildung 1: Prozentanteil der schubfreien Patienten (DECIDE-Studie)

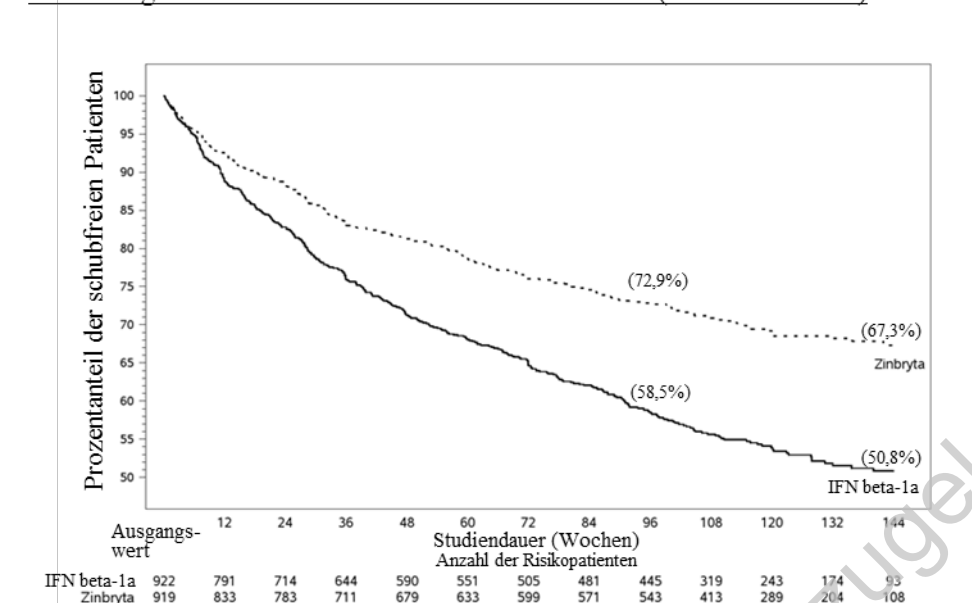
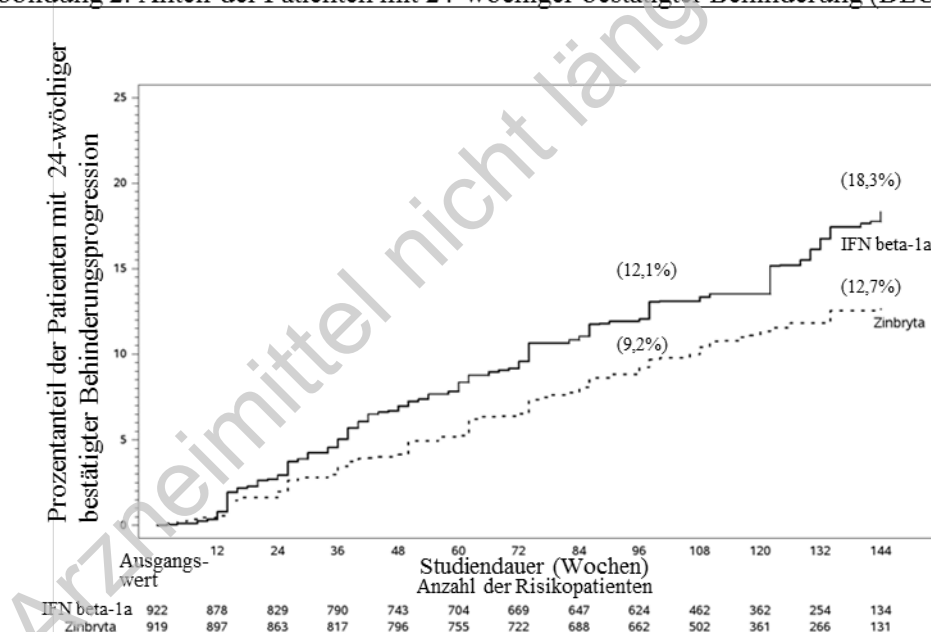


Abbildung 2: Anteil der Patienten mit 24-wöchiger bestätigter Behinderung (DECIDE-Studie)



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zinbryta eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Multipler Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Daclizumab beta kann durch ein Zweikompartimenten-Modell mit Resorption und Elimination erster Ordnung beschrieben werden.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung von Daclizumab beta lag die mittlere Zeit, um die maximale Plasmakonzentration (T_{max}) zu erreichen, im Bereich von 5 bis 7 Tagen. Die absolute Bioverfügbarkeit von Daclizumab beta 150 mg subkutan angewendet betrug ca. 90 %, basierend auf einer pharmakokinetischen Analyse der studienübergreifenden Population bzgl. subkutaner und intravenöser Gabe.

Verteilung

Nach subkutaner Anwendung von Daclizumab beta 150 mg alle 4 Wochen wurde das Kumulationsgleichgewicht (*steady-state*) der Daclizumab beta Plasmakonzentrationen mit der vierten Gabe erreicht, und Daclizumab beta reicherte sich bis zu einem ca. 2,5-fach höheren Wert im Vergleich zur Einzeldosis an. Im Kumulationsgleichgewicht betrug die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Daclizumab beta ca. 30 Mikrogramm/ml, die minimale Plasmakonzentration (C_{min}) ca. 15 Mikrogramm/ml und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve während des Dosierungsintervalls (AUC_{tau}) ca. 640 Tag x Mikrogramm/ml mit einer Inter-Patienten-Variabilität (% CV) von ca. 40 %.

Basierend auf der pharmakokinetischen Analyse der studienübergreifenden Population beträgt das Verteilungsvolumen von Daclizumab beta im Kumulationsgleichgewicht 6,34 l bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von 68 kg (ungefährer Medianwert der untersuchten Patienten). Dieses kleine Verteilungsvolumen deutet darauf hin, dass Daclizumab beta primär auf vaskuläre und interstitielle Bereiche begrenzt ist.

Biotransformation

Der genaue Stoffwechselweg von Daclizumab beta wurde nicht charakterisiert. Da es sich um einen monoklonalen IgG1-Antikörper handelt, wird angenommen, dass Daclizumab beta ähnlich wie endogenes IgG einem Stoffabbau zu Peptiden und Aminosäuren unterzogen wird. Daclizumab beta wird voraussichtlich nicht durch Leberenzyme wie z. B. CYP-Isoenzyme metabolisiert (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Als monoklonaler IgG1-Antikörper wird Daclizumab beta voraussichtlich nicht renal eliminiert.

Basierend auf der pharmakokinetischen Analyse der studienübergreifenden Population beträgt die Daclizumab beta-Clearance 0,212 l/Tag mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 21 Tagen. Die Daclizumab beta-Clearance jener Patienten, die neutralisierende Antikörper entwickelten, war durchschnittlich 19 % höher (siehe Abschnitt 4.8 Immunogenität).

Linearität/Nicht-Linearität

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Einzelstudien wies eine pharmakokinetische Analyse der studienübergreifenden Population darauf hin, dass die Daclizumab beta-Exposition im subkutanen Dosisbereich von 50 mg bis 100 mg mehr als dosisproportional und im subkutanen Dosisbereich von 100 mg bis 300 mg dosisproportional ist.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Auswertung der untersuchten Behandlungsschemata (subkutane Applikation von 150 mg und 300 mg Daclizumab beta bei MS-Patienten, alle 4 Wochen angewendet), ergab keine klare Beziehung zwischen der Daclizumab beta-Exposition und den klinischen Wirksamkeitsendpunkten (ARR, T2-Läsionen und Gd-aufnehmenden Läsionen) oder bedeutenden Sicherheitsendpunkten (schwerwiegender Infektionsstatus, mittelschwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen der Haut, und AST/ALT > 5-Fachen des ULN).

Besondere Patientengruppen

Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Zur Evaluierung der Pharmakokinetik von Daclizumab beta bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung wurden keine Studien durchgeführt. Daclizumab beta wird voraussichtlich nicht renal ausgeschieden oder von Leberenzymen metabolisiert (siehe Abschnitt 4.2).

Körpergewicht

Basierend auf einer studienübergreifenden Analyse der Populationspharmakokinetik trug das Körpergewicht weniger als 40 % zur Inter-Patienten-Variabilität in der Daclizumab beta-Clearance bei. Hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit oder Sicherheit ergaben sich im Rahmen der DECIDE-Studie keine Hinweise auf bedeutsame Unterschiede in den nach Gewichtsquartilen unterteilten Subgruppen von MS-Patienten.

Alter und Geschlecht

Basierend auf der studienübergreifenden populationspharmakokinetischen Analyse wurde die Pharmakokinetik von Daclizumab beta nicht durch das Alter (Bereich: 18 bis 66 Jahre; n=1670) oder das Geschlecht (n=567 Männer und 1103 Frauen) beeinflusst.

Ethnische Zugehörigkeit

Zwischen den japanischen und kaukasischen gesunden Probanden wurden keine pharmakokinetischen Unterschiede festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Sicherheitsstudien wurden an Cynomolgus-Affen durchgeführt, da Daclizumab beta Spezies-spezifisch nur an humanes oder Primaten-CD25 bindet.

Karzinogenese

Karzinogenitätsstudien wurden mit Daclizumab beta nicht durchgeführt. In zwei 9-Monatsstudien an Affen wurden weder präneoplastisches noch neoplastisches Gewebe beobachtet.

Mutagenese

Genotoxizitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Daclizumab beta hatte keine Auswirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit von weiblichen und männlichen Cynomolgus-Affen (AUC der Weibchen bis zu 85-mal höher und der Männchen bis zu 100-mal höher als bei Exposition mit der klinischen Dosis). Es gab keinen Einfluss auf die fetale Entwicklung und keinen Hinweis auf Teratogenität. Daclizumab beta hatte keine Effekte auf die peri- und postnatale Entwicklung der Nachkommen von der Geburt bis zu 6 Monate danach. Die Exposition (AUC) in diesen Studien reichte vom 55- bis 140-Fachen des mit der klinischen Dosis beobachteten Werts. Daclizumab beta wurde in der Milch von 11/14 säugenden Affen nachgewiesen, wobei die Konzentration < 0,122 % des maternalen Serumwertes entsprach. Hierunter wurden beim Nachwuchs keine Nebenwirkungen beobachtet.

Toxikologie

In zwei an Cynomolgus-Affen durchgeführten 9-Monatsstudien wurde Daclizumab beta alle zwei Wochen mit Dosen von 10-200 mg/kg subkutan verabreicht.

Die Langzeitverabreichung von Daclizumab beta erhöhte bei allen Dosen die Häufigkeit von Hautbefunden (im Vergleich zu den Kontrolltieren). Diese Befunde (trockene, fleckförmige gerötete und erhabene Hautregionen, die mikroskopisch mit einer Akanthose/Hyperkeratose und einer subakuten bis chronischen Entzündung korrelierten) wurden überwiegend als leicht bis mittelschwer charakterisiert. Ein Fall wurde als schwerwiegend eingestuft.

Eine dosisabhängige Zunahme der Häufigkeit mikroglialer Aggregate im Gehirn und Rückenmark wurde bei mit ≥ 35 mg/kg behandelten Affen beobachtet (AUC 27-mal höher als die klinische Dosis). Nach einer Erholungszeit von bis zu 12 Wochen gab es Hinweise auf eine Reversibilität. Die Häufigkeit oder der Schweregrad der bei den Affen beobachteten mikroglialen Aggregate nahmen mit zunehmender Behandlungsdauer nicht zu und waren nicht mit neuronalen Schäden oder mit Verhaltensänderungen assoziiert. Eine kleine Untergruppe der mikroglialen Aggregate war mit Mikroblutungen assoziiert, jedoch fanden sich bei den betroffenen Affen keine Anhaltspunkte für funktionelle Beeinträchtigungen.

In vitro-Studien deuten darauf hin, dass das Auftreten mikroglialer Aggregate nicht auf einen direkten Effekt von Daclizumab beta auf Mikrogliazellen zurückzuführen ist, sondern eher auf eine erhöhte lokale IL-2-Bioverfügbarkeit.

Die klinische Relevanz der beobachteten mikroglialen Aggregate ist nicht bekannt, jedoch wurden in Verbindung mit jenen mikroskopischen Veränderungen bei Affen keine neurologischen Auffälligkeiten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumsuccinat
Bernsteinsäure
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Zinbryta kann bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) bis zu 30 Tage in der Originalverpackung aufbewahrt werden. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur Zinbryta nicht wieder zurück in den Kühlschrank legen. Wenn Zinbryta länger als insgesamt 30 Tage außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde oder wenn Sie sich nicht sicher sind, wie lange Zinbryta bereits bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde, sollte es verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zusätzliche Informationen über die Aufbewahrung bei Raumtemperatur siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze, hergestellt aus Glas (Typ 1) mit einem Gummistopfen und einem thermoplastischen festen Nadelschutz, welche 1 ml Injektionslösung enthält. Eine abgeschrägte 29 Gauge-Injektionsnadel (0,5 Zoll, Nadellänge 12,7 mm) ist bereits an der Spritze angebracht.

Packungsgrößen:

- Packung mit einer 150 mg Fertigspritze.
- 3-Monats-Mehrfachpackung mit drei 150 mg Fertigspritzen (3 Packungen mit je 1 Spritze).

Der Zinbryta Pen, ein durch Federkraft funktionierender Injektor, enthält eine Zinbryta Fertigspritze. Die Spritze im Pen ist eine Fertigspritze aus Glas (Typ 1) mit einem Gummistopfen und einem thermoplastischen festen Nadelschutz, die 1 ml Injektionslösung enthält. Eine abgeschrägte 29 Gauge-Injektionsnadel (0,5 Zoll, Nadellänge 12,7 mm) ist bereits an der Spritze angebracht.

Packungsgrößen:

- Packung mit einem 150 mg Fertigpen.
- 3-Monats-Mehrfachpackung mit drei 150 mg Fertigpens (3 Packungen mit je 1 Pen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Ärzteleitfaden zum Umgang mit Risiken hepatischer Komplikationen, Patientenkarte und Bestätigungsformular

Vor Inverkehrbringen von Zinbryta in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Inhalt und Format des Schulungsplans, darunter Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und andere Aspekte des Plans, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem EU-Mitgliedstaat, in dem Zinbryta vermarktet wird, alle verschreibenden Ärzte ein Schulungspaket erhalten, das die Prävention und/oder Minimierung des Risikos von schwerwiegenden (potenziell lebensbedrohlichen oder tödlichen) Leberschädigungen zum Ziel hat, und die Patienten darüber informiert, dass diese Ereignisse nicht vorhersagbar sind. Dieses Schulungspaket soll Folgendes enthalten:

- Fachinformation und Packungsbeilage;
- Ärzteleitfaden zum Umgang mit Risiken hepatischer Komplikationen;
- Patientenkarte;
- Bestätigungsformular.

Der **Ärzteleitfaden zum Umgang mit Risiken hepatischer Komplikationen** soll Ärzte/medizinisches Fachpersonal informieren über:

- das nicht vorhersagbare Risiko einer schwerwiegenden und potenziell tödlichen Leberschädigung, die jederzeit während der Behandlung und bis zu mehrere Monate nach Anwendung der letzten Dosis auftreten kann;
- die Kontraindikation des Arzneimittels bei allen Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörung;
- die Empfehlung, bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen (außer Multipler Sklerose) von einer Behandlung abzusehen;
- die Notwendigkeit, Patienten vor Therapiebeginn auf Hepatitis B und C zu untersuchen und die Empfehlung, bei Patienten, die positiv auf eine HBV- oder HCV-Infektion getestet wurden, einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankungen, hinzuzuziehen;
- die Empfehlung, bei Patienten mit ALT- oder AST-Werten von $\geq 2 \times \text{ULN}$ von einer Behandlung abzusehen und die Behandlung bei Patienten mit ALT- oder AST-Werten von $> 3 \times \text{ULN}$ abzusetzen;
- die Wichtigkeit der Überwachung der Leberfunktion (AST, ALT und Gesamtbilirubin) mindestens einmal monatlich (oder häufiger, wenn es aus klinischer Sicht angezeigt ist) so zeitnah wie möglich vor jeder Behandlung und für bis zu sechs Monate nach Anwendung der letzten Dosis;
- das Management von Patienten, die mit Zinbryta behandelt werden und Anzeichen und Symptome für eine mögliche Leberschädigung zeigen, einschließlich Behandlungsabbruch, Erwägung einer Zusatztherapie und umgehende Überweisung an einen Hepatologen;

- die Notwendigkeit, Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung anderer hepatotoxischer Arzneimitteln walten zu lassen;
- die Notwendigkeit, dem Patienten die Patientenkarte und das Bestätigungsformular auszuhändigen und über deren Inhalt zu sprechen, bevor die Zinbryta-Therapie begonnen wird, den Patienten über das Risiko einer Leberschädigung sowie die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung der Leberfunktion und über die Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung aufzuklären.

Die **Patientenkarte** soll:

- so gestaltet sein, dass die Ärzte patientenfreundliche Informationen weitergeben können;
- Patienten über das nicht vorhersagbare Risiko von schwerwiegender und potenziell tödlicher Leberschädigung informieren, die jederzeit während der Behandlung und auch noch mehrere Monate danach auftreten kann;
- Patienten über die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung der Leberfunktion während der Behandlung und für bis zu 6 Monate nach der letzten Zinbryta-Dosis informieren;
- Den Patienten aufklären über die Wichtigkeit:
 - der Einhaltung der monatlichen (oder, wenn es aus klinischer Sicht angezeigt ist, auch häufigeren) Leberfunktionstests;
 - des Erkennens der Anzeichen und Symptome einer möglichen Leberschädigung, damit sie auf Situationen vorbereitet sind, in denen sie sich umgehend an einen Arzt wenden müssen.

Das **Bestätigungsformular** soll Patienten über das Risiko einer schwerwiegenden Leberschädigung informieren. Es soll Folgendes enthalten:

- Vor Therapiebeginn bzw. Wiederaufnahme der Therapie eine Bestätigung, dass:
 - ein Gespräch stattgefunden hat zwischen dem Arzt und dem Patienten über das Risiko einer schwerwiegenden und potenziell tödlichen Leberschädigung und über die Unvorhersagbarkeit solcher Reaktionen sowie über die Möglichkeit eines gegebenenfalls notwendigen Behandlungswechsels bei Auftreten von ALT- oder AST-Werten $> 3 \times \text{ULN}$;
 - der Patient die bereitgestellten Informationen hinsichtlich des Risikos verstanden hat;
 - eine Ausfertigung des Bestätigungsformulars ausgehändigt wurde;
 - die Patientenkarte ausgehändigt wurde.
- Einen Hinweis auf die Wichtigkeit der Überwachung der Leberfunktion während der Behandlung mindestens einmal monatlich (oder auch häufiger, wenn es aus klinischer Sicht angezeigt ist) und für bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis;
- Einen Hinweis auf die Wichtigkeit des Erkennens der Anzeichen und Symptome, die auf eine Leberschädigung hindeuten können, und dass bei Auftreten dieser Symptome sofort der Arzt zu informieren ist;
- Angaben zum Patienten, Unterschrift und Datum;
- Name des verschreibenden Arztes, Unterschrift und Datum.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zinbryta 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Zinbryta 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Daclizumab beta

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 150 mg Daclizumab beta in 1 ml Injektionslösung
Ein Fertigpen enthält 150 mg Daclizumab beta in 1 ml Injektionslösung

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumsuccinat, Bernsteinsäure, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Fertigspritze
1 Fertigpen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.
Nur zum Einmalgebrauch.

Hier öffnen
Hier aufreißen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Kann für einen einzigen Zeitraum bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) bis zu 30 Tage aufbewahrt werden. Nach Lagerung bei Raumtemperatur darf Zinbryta nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Zinbryta

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG (enthält Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zinbryta 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Zinbryta 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Daclizumab beta

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 150 mg Daclizumab beta in 1 ml Injektionslösung
Ein Fertigpen enthält 150 mg Daclizumab beta in 1 ml Injektionslösung

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumsuccinat, Bernsteinsäure, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

Mehrfachpackung: 3 (3 Packungen mit je 1) Fertigspritzen

Mehrfachpackung: 3 (3 Packungen mit je 1) Fertigpens

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.
Nur zum Einmalgebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Kann für einen einzigen Zeitraum bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) bis zu 30 Tage aufbewahrt werden. Nach Lagerung bei Raumtemperatur darf Zinbryta nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Zinbryta

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

MEHRFACHPACKUNG INNENVERPACKUNG (enthält keine Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zinbryta 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Zinbryta 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Daclizumab beta

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 150 mg Daclizumab beta in 1 ml Injektionslösung
Ein Fertigpen enthält 150 mg Daclizumab beta in 1 ml Injektionslösung

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumsuccinat, Bernsteinsäure, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Fertigspritze
Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.
1 Fertigpen
Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.
Nur zum Einmalgebrauch.

Hier öffnen
Hier aufreißen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Kann für einen einzigen Zeitraum bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) bis zu 30 Tage aufbewahrt werden. Nach Lagerung bei Raumtemperatur darf Zinbryta nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Zinbryta

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Etikett Fertigspritze****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zinbryta 150 mg Injektionslösung
Daclizumab beta
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett Fertigpen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Zinbryta 150 mg Injektionslösung
Daclizumab beta
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zinbryta 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Zinbryta 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Daclizumab beta

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Zusätzlich zu dieser Packungsbeilage erhalten Sie von Ihrem Arzt eine Patientenkarte. Sie enthält wichtige Sicherheitsinformationen, die Sie vor und während Ihrer Behandlung mit Zinbryta wissen müssen.

- Heben Sie die Packungsbeilage und die Patientenkarte auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen. Führen Sie die Packungsbeilage und die Patientenkarte während der Behandlung und noch sechs Monate nach der letzten Zinbryta-Gabe mit sich, da Nebenwirkungen auch nach Beendigung der Behandlung noch auftreten können.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zinbryta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zinbryta beachten?
3. Wie ist Zinbryta anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zinbryta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Anweisung zur Injektion von Zinbryta

1. Was ist Zinbryta und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff in Zinbryta ist Daclizumab beta. Dieser gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als monoklonale Antikörper bezeichnet werden.

Wofür wird Zinbryta angewendet?

Zinbryta wird zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) bei Erwachsenen angewendet, die auf eine Therapie mit mindestens zwei MS-Behandlungen nicht angesprochen haben und bei denen keine anderen Behandlungen angewendet werden können.

Bei MS schädigt das körpereigene Immunsystem die Schutzschicht (genannt Myelin), die die Nerven im Zentralnervensystem (darunter Gehirn und Rückenmark) umgibt. Dieser Verlust des Myelins wird als Demyelinisierung bezeichnet. Dadurch können die Nerven nicht mehr richtig funktionieren.

Patienten mit schubförmiger MS haben wiederholt Anfälle (Schübe) von Symptomen, die dadurch verursacht werden, dass ihre Nerven nicht richtig funktionieren. Diese Symptome sind von Patient zu Patient unterschiedlich, umfassen in der Regel jedoch Probleme wie Schwierigkeiten beim Gehen, Seh- und Gleichgewichtsstörungen.

Die Symptome können sich nach einem Schub vollständig zurückbilden, aber im Laufe der Zeit können manche Probleme zwischen den einzelnen Schüben bestehen bleiben und die alltäglichen Aktivitäten beeinträchtigen.

Wie Zinbryta wirkt

Zinbryta wirkt, indem es das Immunsystem des Körpers daran hindert, Ihr Gehirn und Rückenmark zu schädigen. Dies kann helfen, die Zahl der Schübe, die bei Ihnen auftreten, zu senken und die behindernden Effekte der MS zu verlangsamen. Eine Behandlung mit Zinbryta kann helfen, eine Verschlechterung Ihres Gesundheitszustands zu verhindern, auch wenn es die MS nicht heilen kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Zinbryta das richtige Arzneimittel für Sie ist.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zinbryta beachten?

Zinbryta darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen jegliche Darreichungsform von Daclizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Leberprobleme haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Zinbryta anwenden:

- falls Sie an anderen Autoimmunerkrankungen zusätzlich zu MS leiden.
- falls Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies gilt auch für pflanzliche Präparate. Ihr Arzt wird prüfen, ob die von Ihnen eingenommenen Arzneimittel oder pflanzlichen Präparate Nebenwirkungen auf die Leber haben und ob Sie diese Arzneimittel oder pflanzlichen Präparate weiter einnehmen dürfen, während Sie mit Zinbryta behandelt werden.
- falls Sie **Depressionen** haben oder in der Vergangenheit Depressionen hatten.
- falls Sie **eine schwere Infektion**, wie eine Lungenentzündung, haben.
- falls Sie jemals **Tuberkulose** hatten (auch TB genannt) oder in einer Region leben, in der TB-Infektionen häufig sind, könnten Sie ein höheres Risiko für TB haben. Sie können eventuell vor Behandlungsbeginn mit Zinbryta auf TB getestet werden und werden während der Behandlung weiterhin diesbezüglich überwacht.

Mögliche Leberprobleme

Zinbryta kann schwerwiegende Leberprobleme hervorrufen, die lebensbedrohlich sein oder zum Tod führen können. Schwerwiegende Leberprobleme können kurz nach Beginn der Behandlung mit Zinbryta, jederzeit während der Behandlung und noch mehrere Monate nach dem Absetzen der Behandlung auftreten. Selbst wenn Sie bisher keine Leberprobleme hatten, wird Ihr Arzt Blutuntersuchungen zur Überprüfung Ihrer Leberfunktion durchführen. Sie brauchen:

- **eine Blutuntersuchung vor Beginn** der Behandlung zur Überprüfung Ihrer Leberfunktion und zur Untersuchung auf Hepatitis B und C. Wenn Ihre Blutuntersuchung zeigt, dass Sie Leberprobleme haben, wird Ihr Arzt abwägen, ob eine Behandlung mit Zinbryta begonnen werden soll.
- mindestens eine **monatliche Blutuntersuchung während** der Behandlung, die so zeitnah wie möglich vor der Anwendung jeder Zinbryta-Dosis durchgeführt werden sollte und auch häufigere Blutuntersuchungen, wenn Ihr Arzt dies für notwendig erachtet.
- Untersuchungen **bis zu 6 Monate nach Beendigung** der Behandlung. Nebenwirkungen können selbst nach Ende der Behandlung auftreten (siehe schwere Nebenwirkungen in Abschnitt 4.).

Diese regelmäßigen Blutuntersuchungen sind äußerst wichtig für Sie. Wenn Sie sich den geplanten Blutuntersuchungen nicht unterziehen, kann Ihr Arzt entscheiden, die Zinbryta-Behandlung abubrechen.

Sie erhalten eine Patientenkarte mit weiteren Informationen über die Dinge, auf die Sie während der Behandlung mit Zinbryta achten müssen. Führen Sie diese Karte während der Behandlung und noch 6 Monate nach der letzten Gabe mit sich. Wenn Sie medizinisch behandelt werden, auch wenn es nicht wegen Ihrer MS ist, zeigen Sie dem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal Ihre Patientenkarte.

Falls bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt:

- ungeklärte Übelkeit
- Erbrechen
- Magenschmerzen
- verstärkte Müdigkeit
- Appetitlosigkeit
- Ihre Haut oder Ihr Augenweiß verfärbt sich gelb
- dunkler (bräunlicher) Urin

Dies können Symptome eines möglichen Leberproblems sein. Wenn Sie Leberprobleme entwickeln, wird Ihr behandelnder Arzt möglicherweise Ihre Behandlung mit Zinbryta abbrechen und Sie an einen Facharzt für Lebererkrankungen überweisen (siehe Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?).

Kinder und Jugendliche

Zinbryta **darf** bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren **nicht angewendet** werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zinbryta sind in dieser Altersgruppe nicht bekannt.

Ältere Patienten

Zinbryta wurde nur sehr begrenzt in Patienten über 55 Jahren untersucht. Wenn Sie älter als 55 Jahre sind, kann Ihr Arzt Ihnen dennoch Zinbryta verschreiben.

Anwendung von Zinbryta zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel oder pflanzliche Präparate einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel oder pflanzliche Präparate eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel oder pflanzliche Präparate einzunehmen/anzuwenden. Ihr Arzt wird prüfen, ob die von Ihnen eingenommenen Arzneimittel oder pflanzlichen Präparate Nebenwirkungen auf die Leber haben und ob Sie diese Arzneimittel oder pflanzlichen Präparate weiter einnehmen dürfen, während Sie Zinbryta erhalten.

Impfungen

Falls Sie geimpft werden müssen, fragen Sie zunächst Ihren Arzt um Rat, da Zinbryta die Wirksamkeit von Impfstoffen beeinflussen kann. Saisonale Influenzaimpfstoffe (Totimpfstoffe) haben sich bei Patienten, die mit Zinbryta behandelt werden, als effektiv erwiesen. Die Wirkung von Zinbryta auf andere Impfstoffe (Lebendimpfstoffe) ist jedoch nicht bekannt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Da nur sehr begrenzte Erfahrungen über die Anwendung von Zinbryta während der Schwangerschaft vorliegen, sind die Risiken für das Baby und der Nutzen für die Mutter zu erwägen. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Zinbryta in die Muttermilch übergeht. Ihr Arzt wird Sie bei der Entscheidung unterstützen, ob Sie nicht mehr stillen oder die Behandlung mit Zinbryta beenden sollten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zinbryta wirkt sich voraussichtlich nicht auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aus. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ob Ihre Erkrankung das sichere Führen von Fahrzeugen und das sichere Bedienen von Maschinen zulässt.

Zinbryta enthält eine geringe Menge Natrium

Zinbryta enthält 0,14 mmol Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“ und kann von Patienten, die eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, angewendet werden.

3. Wie ist Zinbryta anzuwenden?

Zinbryta wird Ihnen von einem Arzt verschrieben, der Erfahrung in der Behandlung der MS hat.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Empfohlene Dosis

Die Zinbryta Dosis beträgt 150 mg einmal pro Monat.

Führen Sie die Injektion nach Möglichkeit immer am gleichen Tag des Monats durch, damit Sie sich daran erinnern können. Injizieren Sie beispielsweise immer am ersten Tag eines jeden Monats.

Einmal im Monat muss eine Blutuntersuchung zur Kontrolle Ihrer Leberfunktion stattfinden und zwar so zeitnah wie möglich vor jeder Anwendung einer Zinbryta-Dosis. Blutuntersuchungen können auch häufiger erfolgen, wenn Ihr Arzt dies für notwendig hält. Es ist äußerst wichtig, dass Sie diese Blutuntersuchung nicht verpassen. Planen Sie diese nach Möglichkeit an einen bestimmten Tag im Monat ein. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie glauben, eine Blutuntersuchung versäumt zu haben.

Selbstinjektion

Zinbryta wird unter die Haut (subkutan) in Ihren Oberschenkel, Ihren Bauch oder Ihre Oberarmrückseite injiziert. Detaillierte Anweisungen zur Injektion von Zinbryta finden Sie in Abschnitt 7. Anweisung zur Injektion von Zinbryta.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal sollte Sie darin unterweisen, wie Sie sich die Injektionen selbst geben. Lesen und befolgen Sie bitte sorgfältig die Anweisungen in Abschnitt 7.

Wenn Sie Schwierigkeiten mit der Handhabung der Spritze/des Pens haben, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, die Ihnen helfen können.

Wie lange ist Zinbryta anzuwenden?

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Zinbryta anwenden sollen. Nehmen Sie keine Änderungen vor, es sein denn, Ihr Arzt sagt es Ihnen.

Wenn Ihr Arzt Ihnen gesagt hat, dass Sie das Arzneimittel absetzen sollen, wenden Sie es nicht eigenmächtig wieder an, sondern nur, wenn Ihr Arzt es Ihnen ausdrücklich gesagt hat.

Wenn Ihre MS nicht auf Zinbryta anspricht, kann Ihr Arzt entscheiden, die Behandlung mit Zinbryta abzubrechen.

Wenn Sie eine größere Menge von Zinbryta angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr als Ihre übliche Dosis injiziert haben und Sie Nebenwirkungen bemerken oder beunruhigt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Patienten haben die doppelte Menge der empfohlenen Dosis von Zinbryta erhalten, ohne dass zusätzliche schwerwiegende Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Wenn Sie die Anwendung von Zinbryta vergessen haben

Zinbryta wird einmal monatlich injiziert. Spritzen Sie sich nach Möglichkeit immer am gleichen Tag im Monat, damit Sie sich daran erinnern können.

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben und dies wurde innerhalb von zwei Wochen nach der vergessenen Dosis bemerkt, holen Sie die Injektion so bald als möglich nach. Fahren Sie dann wie gewohnt unter Beibehaltung Ihres üblichen Injektionstages fort.
- Sind jedoch mehr als zwei Wochen nach der vergessenen Dosis vergangen, lassen Sie die vergessene Dosis ausfallen und wenden Sie Ihre nächste Dosis an Ihrem üblichen Tag an.

Wenden Sie in keinem der Fälle zwei Injektionen an, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. **Behandeln Sie Nebenwirkungen nicht selbst**, sondern wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Bei manchen Nebenwirkungen muss Ihr Arzt Ihre Behandlung unterbrechen und Sie an einen Facharzt überweisen.

Schwere Nebenwirkungen:

Leberprobleme:

(Häufig – können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- ungeklärte Übelkeit
- Erbrechen
- Magenschmerzen
- verstärkte Müdigkeit
- Appetitlosigkeit (Anorexie)
- Ihre Haut oder Ihr Augenweiß verfärbt sich gelb
- dunkler (bräunlicher) Urin

(Gelegentlich – können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Schwere Entzündung der Leber, die lebensbedrohlich sein oder zum Tod führen kann

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt. Dies können Anzeichen eines schwerwiegenden Leberproblems sein. Ihre Patientenkarte enthält mehr Informationen über diese Nebenwirkungen.

Hautreaktionen:

(Häufig – können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- schwerwiegender ausgedehnter Hautausschlag

Depression:

(Gelegentlich – können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- sich ungewöhnlich traurig, hoffnungslos oder unzufrieden fühlen
- Reizbarkeit, leicht aus der Fassung zu bringen
- Nervosität, Angst
- Selbstverletzungs- oder Suizidgedanken

Lungenentzündungen:

(Häufig – können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Lungeninfektion (z. B. Pneumonie, Bronchitis)

Niedrige Werte von roten Blutkörperchen (autoimmunhämolytische Anämie):

(Gelegentlich – können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Blässe
- verstärkte Müdigkeit
- dunkler Urin

- Kurzatmigkeit
- Ihre Haut oder Ihr Augenweiß verfärbt sich gelb

Verstärkte Müdigkeit, dunkler Urin und Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes können auch Symptome von Leberproblemen sein, siehe Abschnitt zu Leberproblemen weiter oben.

Darmentzündung (Kolitis):

(Häufig – können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall, der nicht weg geht
- Magenschmerzen
- Fieber
- Blut im Stuhl

Magenschmerzen können auch ein Symptom für Leberprobleme sein, siehe Abschnitt zu Leberproblemen weiter oben.

Niedrige Werte von weißen Blutkörperchen (Lymphozyten genannt):

Zinbryta kann die Anzahl ihrer weißen Blutkörperchen vermindern, daher wird alle drei Monate Ihr Blut untersucht.

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt umgehend, wenn schwerwiegende Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten.

Sonstige Nebenwirkungen:

Sehr häufige Nebenwirkungen

(Können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Entzündungen der Atemwege, wie Husten und Erkältungen (Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege)
- Anstieg der Leberenzyme im Blut (diese sind bei Blutuntersuchungen feststellbar)

Häufige Nebenwirkungen

(Können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Grippe (Influenza)
- Halsschmerzen, Mandelentzündung (Pharyngitis, Laryngitis)
- laufende Nase (Rhinitis)
- Hautausschlag, einschließlich entzündete, gereizte, juckende, trockene oder sich schälende Haut (Dermatitis, Ekzem, Psoriasis)
- Hautentzündung (Folliculitis, Akne)
- Abnahme der Anzahl an weißen Blutkörperchen (diese sind bei Blutuntersuchungen feststellbar)
- erhöhte Körpertemperatur (Fieber)
- entzündete oder vergrößerte Lymphknoten (Lymphadenopathie, Lymphadenitis)
- Durchfall
- Blutveränderungen (Anämie), die Sie kraftlos machen können

Gelegentliche Nebenwirkungen

(Können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Eine Immunerkrankung, welche die Lunge, die Haut und die Lymphknoten betreffen kann (Sarkoidose)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Versuchen Sie nicht, Nebenwirkungen selbst zu behandeln. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu

beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zinbryta aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

- Bewahren Sie die Zinbryta Fertigspritze/**den Zinbryta Fertigpen** in der Originalverpackung auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Öffnen Sie die Verpackung nur, wenn Sie eine neue Spritze/**einen neuen Pen** benötigen.
- Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
 - Nicht einfrieren. Entsorgen Sie Zinbryta, das versehentlich eingefroren wurde.
- Ist kein Kühlschrank verfügbar, können die Zinbryta Fertigspritzen/**Fertigpens** in der Originalverpackung bis zu 30 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 30°C) aufbewahrt werden.
 - Achten Sie darauf, dass Zinbryta insgesamt nicht länger als 30 Tage außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wird.
 - Falls Zinbryta länger als insgesamt 30 Tage außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde oder falls Sie sich nicht sicher sind, wie lange Zinbryta bereits bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde, entsorgen Sie die Spritze/**den Pen** (siehe Abschnitt 7. Anweisung zur Injektion von Zinbryta).
- Legen Sie Zinbryta nicht wieder zurück in den Kühlschrank, nachdem es auf Raumtemperatur erwärmt wurde.

Weitere Informationen

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken:

- Die Spritze/**der Pen** weist einen Sprung auf oder ist beschädigt.
- Die Lösung ist trüb oder Sie können Schwebeteilchen sehen.
- Die Lösung ist nicht farblos bis gelblich, sondern weist eine andere Verfärbung auf.
- **Der Pen wurde fallen gelassen oder weist erkennbare Schäden auf.**

Entsorgung

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zinbryta enthält

Der Wirkstoff ist Daclizumab beta.

Eine Fertigspritze enthält 150 mg Daclizumab beta in 1 ml Injektionslösung.

Ein Fertigpen enthält 150 mg Daclizumab beta in 1 ml Injektionslösung.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumsuccinat, Bernsteinsäure, Natriumchlorid, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2. Zinbryta enthält eine geringe Menge Natrium).

Wie Zinbryta aussieht und Inhalt der Packung

Zinbryta ist eine farblose bis leicht gelbliche, klare bis opaleszierende Flüssigkeit in einer Spritze/einem Pen.

Packungsgrößen: Jede Packung enthält eine Fertigspritze aus Glas/einen Fertigpen mit einer bereits angebrachten Injektionsnadel. Eine Mehrfachpackung mit drei Packungen zu je einer Spritze/einem Pen ist ebenso erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Anweisung umseitig ➞

7. Anweisung zur Injektion von Zinbryta

Wie ist Zinbryta zu injizieren?

Lesen Sie diese Anweisungen durch, bevor Sie mit der Anwendung von Zinbryta beginnen und jedes Mal, wenn Sie eine neue Packung verschrieben bekommen haben. Es könnten neue Informationen vorliegen. Diese Informationen ersetzen nicht das Gespräch über Ihre Erkrankung oder Ihre Behandlung mit Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischen Fachpersonal.

Hinweis:

- **Bevor Sie die Zinbryta Fertigspritze zum ersten Mal anwenden**, muss Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen oder Ihrem Betreuer zeigen, wie die Zinbryta Fertigspritze richtig vorbereitet und injiziert wird.
- ▲ Wenden Sie **nicht** mehr als eine Fertigspritze pro Monat an.
- Die Zinbryta Fertigspritze ist nur zur Injektion des Arzneimittels unter die Haut (subkutan) vorgesehen.
- **Jede Zinbryta Fertigspritze kann nur einmal angewendet werden.** Teilen Sie Zinbryta Fertigspritzen **nicht** mit anderen Personen.

Was Sie für Ihre Zinbryta Injektion benötigen

- Zinbryta Fertigspritze



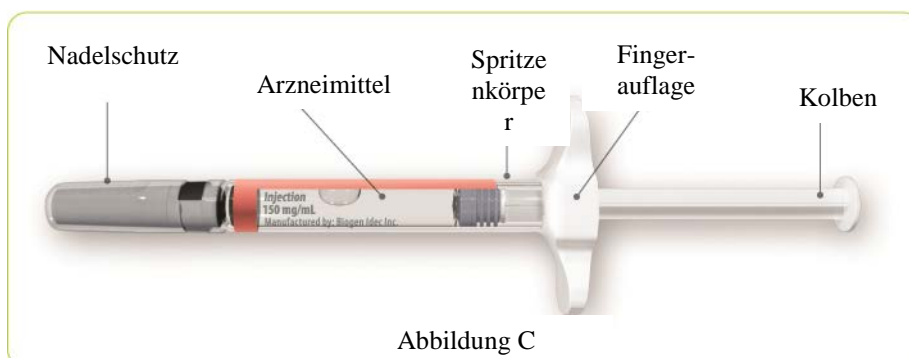
Zusätzlich benötigte Utensilien, die nicht in der Packung enthalten sind (siehe Abbildung B):

- Alkoholtupfer
- Mulltupfer
- Pflaster

Erkundigen Sie sich bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wie Sie benutzte Spritzen am besten entsorgen.



Bestandteile der Zinbryta Fertigspritze (siehe Abbildung C)



Vorbereitung Ihrer Injektion

Hinweis:

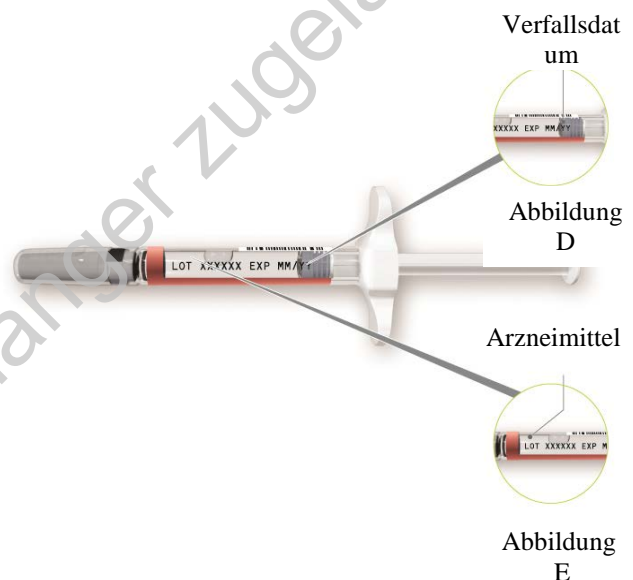
- **Die Spritze sollte vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden und Raumtemperatur erreichen. Dies dauert ungefähr 30 Minuten.**
 - ▲ Verwenden Sie **keine** externen Wärmequellen, wie z. B. heißes Wasser, um die Zinbryta Fertigspritze auf Raumtemperatur zu erwärmen.
- Mit der Fingerauflage können Sie die Spritze besser halten; sie darf nicht entfernt werden.

Schritt 1: Legen Sie sich Ihr Zubehör zurecht und waschen Sie sich Ihre Hände

- Wählen Sie eine gut beleuchtete, saubere, flache Oberfläche, wie z. B. einen Tisch. Legen Sie alle Gegenstände, die Sie zur Selbstinjektion oder Fremdinjektion benötigen, zurecht.
- Waschen Sie sich Ihre Hände mit Wasser und Seife.

Schritt 2: Überprüfen der Zinbryta Fertigspritze

- Kontrollieren Sie das auf der Zinbryta Fertigspritze angegebene Verfallsdatum (siehe Abbildung D).
 - ▲ Wenden Sie die Zinbryta Fertigspritze nach dem angegebenen Verfallsdatum **nicht mehr** an.
- Kontrollieren Sie, ob das Arzneimittel Zinbryta farblos oder leicht gelblich ist (siehe Abbildung E).
 - ▲ Wenden Sie die Zinbryta Fertigspritze **nicht** an, wenn die darin befindliche Flüssigkeit trüb ist oder Schwebeteilchen enthält.
 - Es kann sein, dass Sie Luftbläschen im Arzneimittel Zinbryta sehen. Das ist normal, und die Bläschen müssen vor der Injektion nicht entfernt werden.



Verabreichung der Injektion

Schritt 3: Auswahl und Reinigen Ihrer Injektionsstelle

- Die Zinbryta Fertigspritze ist zur Injektion unter die Haut (subkutan) vorgesehen.
- Die Zinbryta Fertigspritze ist in den Bauch, den Oberschenkel oder die Rückseite des Oberarms zu injizieren (siehe Abbildung F).
- ▲ Injizieren Sie **nicht** direkt in den Bauchnabel.
- ▲ Injizieren Sie **nicht** in Körperstellen mit gereizter, empfindlicher, geröteter, blutunterlaufener, tätowierter, infizierter oder vernarbter Haut.
- Wählen Sie eine Injektionsstelle und reinigen Sie die Haut mit einem Alkoholtupfer.
- Lassen Sie die Injektionsstelle vor der Injektion von selbst trocknen.
- ▲ Berühren Sie diese Stelle vor der Injektion **nicht** mehr und pusten Sie **nicht** darauf.



Abbildung F

Schritt 4: Entfernen des Nadelschutzes

- Halten Sie die Spritze mit einer Hand am Spritzenkörper. Vergewissern Sie sich, dass diese Hand nicht auf die Fingerauflage drückt. Halten Sie mit der anderen Hand den Nadelschutz fest und ziehen Sie ihn gerade von der Injektionsnadel (siehe Abbildung G).
- ▲ Ziehen Sie den Nadelschutz **vorsichtig** ab, damit Sie sich nicht an der Injektionsnadel verletzen.
- ▲ Berühren Sie **nicht** die Injektionsnadel.
- ▲ **Achtung** – Stecken Sie den Nadelschutz **nicht** wieder auf die Zinbryta Fertigspritze. Sie könnten sich sonst an der Injektionsnadel verletzen.

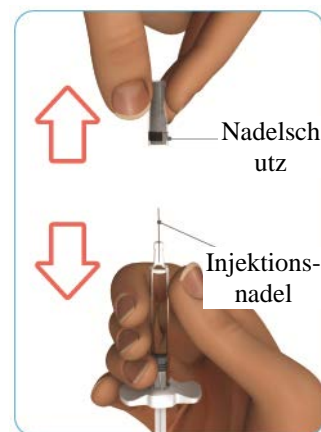


Abbildung G

Schritt 5: Injektionsstelle leicht zusammendrücken

- Drücken Sie mit Daumen und Zeigefinger die Haut um die gereinigte Injektionsstelle leicht zusammen, so dass eine Hautfalte entsteht (siehe Abbildung H).



Abbildung H

Schritt 6: Injektion des Arzneimittels

- Halten Sie die Zinbryta Fertigspritze im Winkel von 45° bis 90° zur Injektionsstelle (siehe Abbildung I). Stechen Sie die Injektionsnadel schnell und gerade in die Hautfalte. Die Injektionsnadel muss vollständig eingestochen sein (siehe Abbildung I).
- Die Hautfalte kann nach dem Einstechen der Injektionsnadel losgelassen werden.
- ▲ Ziehen Sie den Kolben **nicht** zurück.



Abbildung I

- Drücken Sie den Kolben langsam nach unten, bis die Spritze leer ist (siehe Abbildung J).
- ▲ Ziehen Sie die Zinbryta Fertigspritze **nicht** aus der Injektionsstelle heraus, bis Sie den Kolben vollkommen nach unten gedrückt haben.



Abbildung J

Schritt 7: Herausziehen der Fertigspritze aus der Injektionsstelle

- Ziehen Sie die Injektionsnadel gerade heraus (siehe Abbildung K).
- ▲ **Achtung** – Stecken Sie den Nadelschutz **nicht** wieder auf die Zinbryta Fertigspritze. Sie könnten sich sonst an der Injektionsnadel verletzen.
- ▲ Verwenden Sie die Zinbryta Fertigspritze **nicht** wieder.



Abbildung K

Nach der Injektion

Schritt 8: Entsorgen der benutzten Zinbryta Fertigspritze

- Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder Ihr medizinisches Fachpersonal, wie die benutzte Spritze richtig zu entsorgen ist.

Schritt 9: Pflege der Injektionsstelle

- Bei Bedarf benutzen Sie einen Mulltupfer und kleben Sie ein Pflaster auf die Injektionsstelle.

Allgemeine Warnhinweise

- ▲ Verwenden Sie die Zinbryta Fertigspritze **nicht** wieder.
- ▲ Teilen Sie die Zinbryta Fertigspritze **nicht** mit anderen Personen.
- **Bewahren Sie die Zinbryta Fertigspritze und alle anderen Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.**

Aufbewahrung

- Bewahren Sie Zinbryta im Kühlschrank (2°C - 8°C) in der geschlossenen Originalverpackung lichtgeschützt auf.
- Zinbryta kann in der geschlossenen Originalverpackung bis zu 30 Tage bei bis zu 30°C außerhalb des Kühlschranks gelagert werden.
- ▲ Legen Sie die auf Raumtemperatur erwärmte Zinbryta Fertigspritze **nicht** wieder zurück in den Kühlschrank.
- ▲ **Nicht** einfrieren bzw. hohen Temperaturen aussetzen.

7. Anweisung zur Injektion von Zinbryta

Achtung! Entfernen Sie die Kappe **erst**, wenn Sie zur Injektion bereit sind.

Lesen Sie diese Anweisungen durch, bevor Sie mit der Anwendung von Zinbryta beginnen und jedes Mal, wenn Sie eine neue Packung verschrieben bekommen haben. Es könnten neue Informationen vorliegen. Diese Informationen ersetzen nicht das Gespräch über Ihre Erkrankung oder Ihre Behandlung mit Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischen Fachpersonal.

Hinweis:

- **Bevor Sie den Pen zum ersten Mal anwenden**, muss Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen oder Ihrem Betreuer zeigen, wie der Pen richtig vorbereitet und injiziert wird.
- Der Pen ist nur zur Injektion des Arzneimittels unter die Haut (subkutan) vorgesehen.
- Jeder Pen kann nur einmal angewendet werden.
- ▲ Teilen Sie den Pen **nicht** mit anderen Personen, um die Gefahr einer gegenseitigen Infektion zu vermeiden.
- ▲ Wenden Sie **nicht** mehr als einen Pen pro Monat an.
- ▲ Wenden Sie den Pen **nicht** an, wenn er fallen gelassen wurde oder erkennbare Schäden aufweist.

Was Sie für die Injektion mit dem Zinbryta Pen benötigen:

- 1 Zinbryta 150 mg Fertigpen (siehe Abbildung A)

Vor der Anwendung – Bestandteile des Zinbryta Pens (siehe Abbildung A):

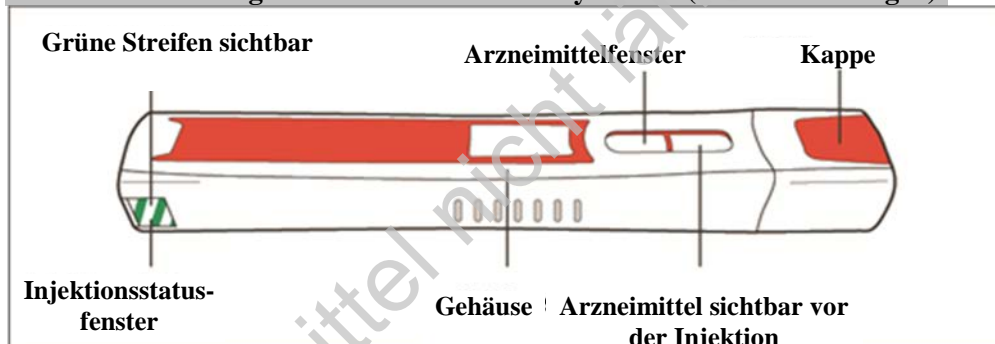


Abbildung A

Achtung! Entfernen Sie die **Kappe erst**, wenn Sie zur Injektion bereit sind. Setzen Sie die Kappe nicht wieder auf den Pen auf, nachdem Sie sie entfernt haben. Ein erneutes Aufsetzen der Kappe kann dazu führen, dass der Pen blockiert.

Zusätzlich benötigte Utensilien, die nicht in der Packung enthalten sind (siehe Abbildung B):



Abbildung B

Vorbereitung Ihrer Injektion

Schritt 1: Nehmen Sie den Pen aus dem Kühlschrank

- Nehmen Sie den Pen 30 Minuten vor der Injektion aus dem Karton im Kühlschrank, damit er sich auf Raumtemperatur erwärmen kann.
 - Verwenden Sie **keine** externen Wärmequellen, wie z. B. heißes Wasser, um den Pen zu erwärmen.

Schritt 2: Legen Sie sich Ihr Zubehör zurecht und waschen Sie sich Ihre Hände

- Wählen Sie eine gut beleuchtete, saubere, flache Oberfläche, wie z. B. einen Tisch und legen Sie alle Gegenstände, die Sie zur Selbstinjektion oder Fremdinjektion benötigen, zurecht.
- Waschen Sie sich Ihre Hände mit Wasser und Seife.

Schritt 3: Überprüfen des Zinbryta Pens (Abbildung C)

- Überprüfen Sie das Injektionsstatusfenster. Es müssen grüne Streifen zu sehen sein.
- Kontrollieren Sie das Verfallsdatum.
- Kontrollieren Sie das Arzneimittelfenster und vergewissern Sie sich, dass das Arzneimittel Zinbryta farblos bis leicht gelblich ist.

- ⚠ Wenden Sie den Pen **nicht** an, wenn:
- keine grünen Streifen** im Injektionsstatusfenster **sichtbar sind**.
 - er abgelaufen ist**.
 - die Flüssigkeit trüb ist oder Schwebeteilchen enthält**.

Hinweis: Es kann sein, dass Sie Luftbläschen im Arzneimittelfenster sehen. Das ist normal und hat keinen Einfluss auf Ihre Dosis.

- ⚠ Wenden Sie den Pen **nicht** an, wenn er **fallengelassen wurde oder sichtbar beschädigt ist**.

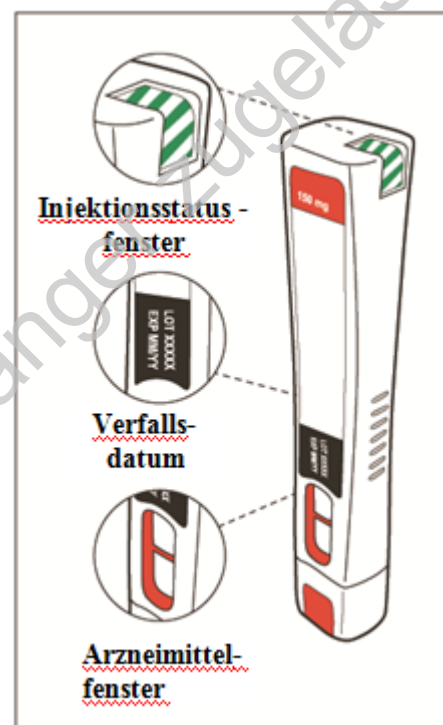


Abbildung C

Schritt 4: Auswahl und Reinigen Ihrer Injektionsstelle

- Wählen Sie eine Injektionsstelle an Ihrem Oberschenkel, Ihrem Bauch oder Ihrer Oberarmrückseite (siehe markierte Bereiche in Abbildung D).
 - Wenn manche Bereiche nur schwer erreichbar sind, bitten Sie Ihren Betreuer, der ausgebildet wurde, Ihnen zu helfen.
- ⚠ Injizieren Sie **nicht** in Körperstellen mit **gereizter, geröteter, blutunterlaufener, tätowierter, infizierter oder vernarbter Haut**.
- ⚠ Injizieren Sie **nicht** direkt in den **Bauchnabel**.

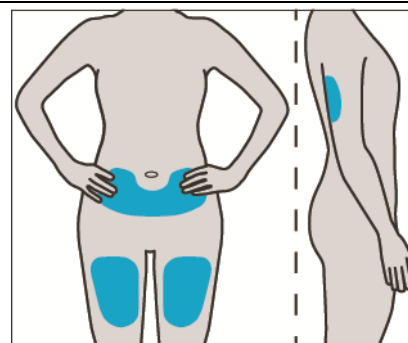


Abbildung D

- b. Reinigen Sie Ihre Haut mit einem Alkoholtupfer.
- ⚠ **Hinweis: Berühren Sie diese Stelle vor der Injektion **nicht** mehr und **pusten Sie nicht** darauf.**
- c. Lassen Sie die Injektionsstelle vor der Injektion von selbst trocknen.

Verabreichung der Injektion

Schritt 5: Entfernen Sie die Zinbryta Kappe

- a. Ziehen Sie die Kappe gerade ab und legen Sie sie beiseite (siehe Abbildung E). Der Pen ist jetzt anwendungsbereit.
- ⚠ **Warnung!** Berühren, reinigen oder manipulieren Sie den Nadelschutz **nicht**, da Sie sich sonst eine Nadelstichverletzung zufügen oder den Pen blockieren können.
- ⚠ **Setzen Sie die Kappe nicht wieder auf den Pen.** Der Pen kann dadurch blockieren.

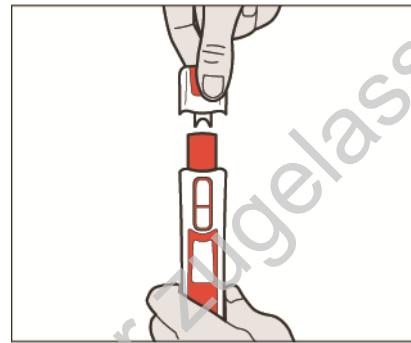


Abbildung E

Schritt 6: Verabreichen der Injektion

- a. Halten Sie den Pen über die Injektionsstelle. Vergewissern Sie sich, dass Sie die grünen Streifen im Injektionsstatusfenster sehen können (siehe Abbildung F).
- Halten Sie den Pen in einem Winkel von 90 Grad über der Injektionsstelle.

Hinweis: Setzen Sie den Pen nicht an der Injektionsstelle an, wenn Sie noch nicht zur Injektion bereit sind, da der Pen dadurch versehentlich blockiert werden kann.

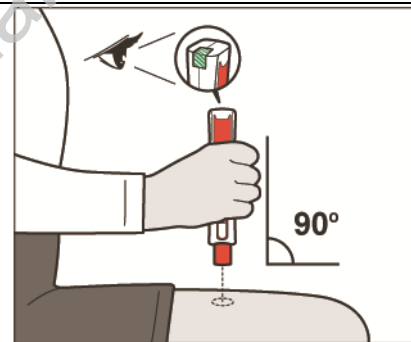


Abbildung F

- b. Drücken Sie den Pen nach unten auf die Injektionsstelle und halten Sie ihn weiterhin so herabgedrückt. Sie hören dann Klickgeräusche. Somit wissen Sie, dass das Arzneimittel injiziert wird (siehe Abbildung G).



Abbildung G

c. Halten Sie den Pen weiterhin herabgedrückt auf die Injektionsstelle, bis das Klickgeräusch endet (Abbildung H).

▲ Heben Sie den Pen **erst dann** von der Injektionsstelle, wenn die Klickgeräusche aufgehört haben und grüne Häkchen im Injektionsstatusfenster zu sehen sind.

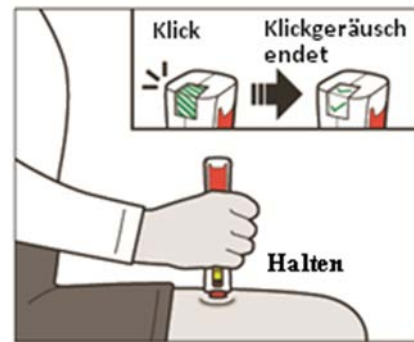


Abbildung H

▲ **Warnung! Wenn Sie keine Klickgeräusche hören oder im Injektionsstatusfenster keine grünen Häkchen zu sehen sind**, nachdem Sie versucht haben, die Injektion zu verabreichen, kann es sein, dass der Pen blockiert ist und Sie keine Injektion erhalten haben. **Kontaktieren Sie in diesem Fall Ihren Arzt, Apotheker oder Ihr medizinisches Fachpersonal.**

Schritt 7: Heben Sie den Zinbryta Pen von der Injektionsstelle

- a. Wenn das Klickgeräusch endet, heben Sie den Pen von der Injektionsstelle. Der Nadelschutz schiebt sich heraus, bedeckt die Nadel vollständig und blockiert (siehe Abbildung I).
- Falls Sie Blut an der Injektionsstelle sehen, wischen Sie es mit dem Mulltupfer ab und kleben Sie ein Pflaster über die Injektionsstelle.

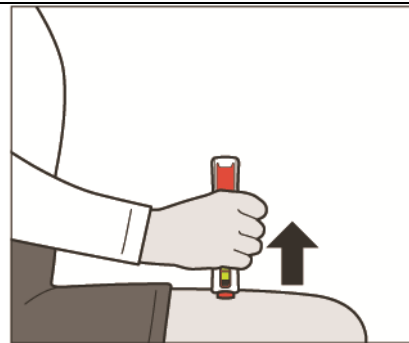


Abbildung I

Schritt 8: Kontrollieren Sie, ob Sie Ihre vollständige Dosis Zinbryta erhalten haben (siehe Abbildung J)

- a. Prüfen Sie das Injektionsstatusfenster.
Darin sollten grüne Häkchen angezeigt sein.
- b. Kontrollieren Sie das Arzneimittelfenster.
Darin sollte ein gelber Kolben zu sehen sein.



Abbildung J

Nach der Injektion

Nach der Anwendung – Bestandteile des Zinbryta Pens (siehe Abbildung K):

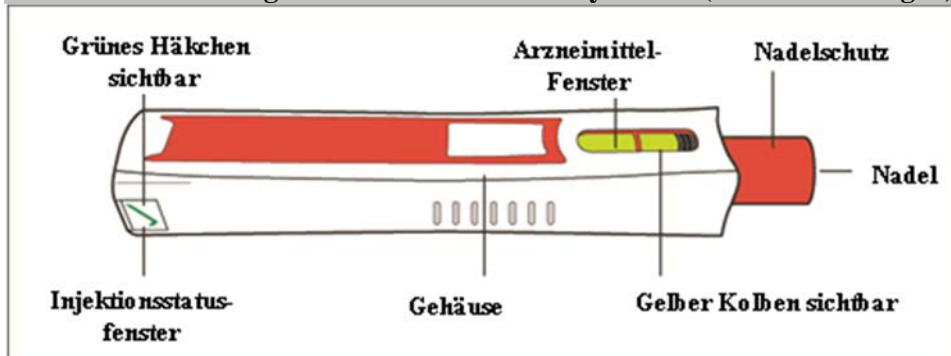


Abbildung K

Hinweis: Nachdem der Pen von der Injektionsstelle entfernt wurde, blockiert der Nadelschutz, um vor Nadelstichverletzungen zu schützen. **Setzen Sie die Kappe nicht wieder auf den Pen auf.**

Schritt 9: Entsorgen des benutzten Zinbryta Pens

- Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder Ihr medizinisches Fachpersonal, wie der benutzte Pen richtig zu entsorgen ist.
- ▲ **Setzen Sie die Kappe nicht wieder auf den Pen auf.**

Schritt 10: Pflege der Injektionsstelle

- Bei Bedarf benutzen Sie einen Mulltupfer und kleben Sie ein Pflaster auf die Injektionsstelle.

Aufbewahrung

- Bewahren Sie Zinbryta im Kühlschrank (2°C - 8°C) in der Originalverpackung lichtgeschützt auf.
- Zinbryta kann in der geschlossenen Originalverpackung bis zu 30 Tage bei bis zu 30°C außerhalb des Kühlschranks gelagert werden.
- ▲ Legen Sie den auf Raumtemperatur erwärmten Zinbryta Fertigpen **nicht** wieder zurück in den Kühlschrank.
- ▲ **Nicht** einfrieren bzw. hohen Temperaturen aussetzen.
- **Bewahren Sie den Zinbryta Fertigpen und alle anderen Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.**

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Daclizumab beta zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Sarkoidose

Aus klinischen Studien wurden insgesamt zwölf von Ärzten bestätigte Fälle von Sarkoidose gemeldet. In keinem dieser Fälle wurde über Risikofaktoren oder eine andere Krankheitsursache berichtet. Auch besteht ein plausibler Wirkmechanismus für die Entwicklung von Sarkoidose aufgrund der immunmodulatorischen Wirkungen von Daclizumab beta und der Beteiligung von Daclizumab beta an der Entstehung von anderen immunvermittelten Ereignissen. Der kausale Zusammenhang zwischen Daclizumab beta und Sarkoidose wird für möglich gehalten.

Kolitis

Vier neue schwerwiegende Fälle von Kolitis, die von Ärzten bestätigt wurden, sind während dieses Zeitraums gemeldet worden. In klinischen Studien wurden insgesamt 24 Fälle von Kolitis verzeichnet. Es besteht ein plausibler Wirkmechanismus für die Entwicklung einer Kolitis aufgrund der immunmodulatorischen Eigenschaften von Daclizumab beta und der Beteiligung von Daclizumab beta an der Entstehung von anderen immunvermittelten Ereignissen. Der kausale Zusammenhang zwischen Daclizumab beta und Kolitis ist möglich.

Abschnitt 4.8 der Fachinformation wurde überarbeitet und um die Nebenwirkung Sarkoidose mit der Häufigkeitsangabe gelegentlich und die Nebenwirkung Kolitis mit der Häufigkeitsangabe häufig ergänzt.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Daclizumab beta der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Daclizumab beta enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.