

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zinbryta 150 mg solución inyectable en jeringa precargada

Zinbryta 150 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 150 mg de daclizumab en 1 ml de solución inyectable.

Cada pluma precargada contiene una jeringa precargada, que contiene 150 mg de daclizumab en 1 ml de solución inyectable.

Daclizumab se produce en una línea celular mamífera (NS0) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Líquido incoloro a ligeramente amarillo, transparente a ligeramente opalescente con pH 6.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zinbryta está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente (EMR) que han respondido de forma inadecuada, al menos, a dos tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) y para los que el tratamiento con cualquier otro TME está contraindicado o no es adecuado (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Posología

La dosis recomendada de Zinbryta es de 150 mg en inyección subcutánea una vez al mes.

Si se olvida una dosis y no han transcurrido 2 semanas desde la dosis olvidada, se debe indicar a los pacientes que se inyecten la dosis olvidada sin demora y que continúen con el calendario posológico mensual original.

Si se olvida una dosis y han transcurrido más de 2 semanas desde la dosis olvidada, los pacientes deben omitir la dosis olvidada, esperar a la siguiente dosis programada y después continuar con el calendario posológico mensual original.

Solo se debe administrar una dosis cada vez para compensar una dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

La exposición de pacientes mayores de 55 años en los estudios clínicos con daclizumab fue limitada. No se ha determinado si estos pacientes responden de forma diferente en comparación con los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado daclizumab en pacientes con insuficiencia renal. Ya que la excreción renal no es la vía de eliminación principal, no se considera necesario realizar ningún ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado daclizumab en pacientes con insuficiencia hepática. Zinbryta está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática preexistente (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zinbryta en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Zinbryta se administra por vía subcutánea.

Se recomienda que los pacientes deben recibir formación sobre la técnica correcta para autoadministrarse la inyección subcutánea utilizando la jeringa precargada/pluma precargada. Los lugares habituales para la inyección subcutánea incluyen el muslo, el abdomen y la parte posterior del brazo.

Zinbryta se suministra con la aguja previamente acoplada. Las jeringas precargadas/plumas precargadas contienen una dosis única y se deben desechar después del uso.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Una vez fuera de la nevera, se debe dejar que Zinbryta alcance la temperatura ambiente (entre 20°C y 30°C) (unos 30 minutos) antes de la inyección. No se deben utilizar fuentes de calor externas como agua caliente para calentar Zinbryta.

No se debe usar este medicamento si:

- la jeringa/pluma está agrietada o rota;
- la solución está turbia o si observa partículas flotando en la misma;
- la solución tiene un color que no es incoloro a ligeramente amarillo;
- se ha caído la pluma o presenta daños visibles.

4.3 Contraindicaciones

Zinbryta está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave (p. ej., anafilaxia o reacciones anafilactoides) a daclizumab o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Enfermedad hepática o insuficiencia hepática preexistentes (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Daño hepático

Debido al riesgo de daño hepático, se restringe el uso de Zinbryta (ver sección 4.1).

Se han producido casos de daño hepático grave que incluye aumentos de las aminotransferasas séricas y casos mortales de hepatitis autoinmune y fallo hepático fulminante en pacientes tratados con Zinbryta (ver sección 4.8). Los casos se produjeron al poco tiempo de iniciar el tratamiento, en pacientes que habían recibido ciclos de tratamiento repetidos y varios meses después de la suspensión del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con Zinbryta, se deben determinar los niveles de las aminotransferasas séricas (ALT y AST) y de la bilirrubina total, y se deben hacer las pruebas de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) a los pacientes. No se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes con niveles de ALT o AST ≥ 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática preexistente (ver sección 4.3). En el caso de los pacientes que den positivo para la infección por VHB o VHC, se recomienda consultar con un especialista en el tratamiento del VHB o VHC. No se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes con antecedentes de afecciones autoinmunes simultáneas además de la esclerosis múltiple.

Se deben vigilar los niveles de las aminotransferasas séricas y de la bilirrubina total de los pacientes al menos cada mes y lo más cerca posible antes de cada administración, y con más frecuencia según esté clínicamente indicado durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de Zinbryta. Se recomienda suspender el tratamiento en aquellos pacientes con niveles de ALT o AST >3 veces el LSN, independientemente de los niveles de bilirrubina.

Se debe informar a los pacientes del riesgo de daño hepático y de la necesidad de un control periódico, y se les debe advertir sobre los signos o los síntomas indicativos de disfunción hepática. Si un paciente desarrolla signos o síntomas clínicos indicativos de disfunción hepática (p. ej., náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura), se recomienda determinar inmediatamente los valores de las aminotransferasas séricas, suspender el tratamiento con Zinbryta, según proceda, y derivar inmediatamente al paciente a un hepatólogo.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento si no se obtiene una respuesta adecuada o si el paciente no sigue el requerimiento de un control programado de la función hepática.

Se debe tener precaución cuando se administren medicamentos con potencial hepatotóxico conocido, incluidos los medicamentos obtenidos sin receta médica y los suplementos a base de plantas, simultáneamente con Zinbryta (ver sección 4.5).

Consultar la siguiente sección, “Guía informativa”, para obtener información relativa a la Guía de Manejo del Riesgo Hepático para Médicos y la Tarjeta de Información del Paciente que se recomiendan utilizar con este medicamento.

Guía informativa

Todos los médicos con intención de prescribir Zinbryta se deben asegurar de que están familiarizados con la Guía de Manejo del Riesgo Hepático para Médicos de este medicamento.

El médico debe comentar el riesgo de daño hepático con los pacientes y entregarles una Tarjeta de Información del Paciente.

La tarjeta informa a los pacientes sobre el riesgo de daño hepático grave y sus posibles síntomas, para que conozcan las situaciones en las que deben acudir a un médico en un tiempo oportuno. Además, la tarjeta explica la necesidad de vigilar la función hepática y educa a los pacientes sobre la importancia de realizarse los análisis de sangre mensualmente.

Reacciones cutáneas

Se han notificado casos de reacciones cutáneas, algunas graves (p. ej., erupción o dermatitis exfoliativas, erupción cutánea tóxica), con Zinbryta. Las reacciones cutáneas por lo general remitieron con el tratamiento habitual, incluido el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos. Si un paciente desarrolla un exantema difuso o altamente inflamatorio, puede ser necesario derivarle a un dermatólogo y suspender el tratamiento con Zinbryta (ver sección 4.8).

Depresión

Se debe administrar Zinbryta con precaución en pacientes con trastornos depresivos previos o actuales. Se debe indicar a los pacientes tratados con Zinbryta que notifiquen, inmediatamente, al médico prescriptor cualquier síntoma de empeoramiento de la depresión, depresión nueva y/o de ideación suicida. Si un paciente desarrolla depresión grave y/o ideación suicida, se debe considerar la suspensión de Zinbryta (ver sección 4.8).

Infecciones

Se han notificado casos de infecciones, algunas graves (p. ej., neumonía y bronquitis), con Zinbryta. Si se desarrolla una infección grave, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con Zinbryta hasta que remita la infección.

Se han notificado infecciones por tuberculosis en pacientes tratados con Zinbryta. Deben realizarse pruebas de detección de tuberculosis activa antes de iniciar el tratamiento en aquellos pacientes que hayan tenido tuberculosis o que vivan en áreas endémicas de la enfermedad, y se debe vigilar a los pacientes durante el tratamiento.

En pacientes con una infección activa grave, se debe considerar retrasar el inicio del tratamiento con Zinbryta (ver sección 4.8).

No se ha estudiado Zinbryta en pacientes con síndromes de inmunodeficiencia.

Anemia hemolítica autoinmune

Se han notificado casos de anemia hemolítica autoinmune en pacientes tratados con Zinbryta que remitieron con el tratamiento habitual y la suspensión del tratamiento con Zinbryta.

Si un paciente desarrolla signos o síntomas de anemia hemolítica autoinmune (p. ej., palidez, fatiga, orina oscura, ictericia, dificultad respiratoria), se debe considerar la derivación a un especialista y la suspensión del tratamiento con Zinbryta (ver sección 4.8).

Trastornos gastrointestinales

Se han notificado casos de colitis con Zinbryta. La colitis mejoró al suspender el tratamiento con Zinbryta y con el tratamiento habitual. Se recomienda derivar a un especialista a los pacientes que desarrollen síntomas de colitis (p. ej., dolor abdominal, fiebre, diarrea prolongada) (ver sección 4.8).

Linfopenia

En los estudios clínicos con Zinbryta, la mayoría de los casos observados de linfopenia fueron de leves a moderados ($\geq 500/\text{mm}^3$). En los estudios clínicos con Zinbryta no se observaron casos de linfopenia grave sostenida ($< 500/\text{mm}^3$). Sin embargo, como medida de precaución, se recomienda vigilar con hemogramas completos cada 3 meses.

No se ha establecido el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) asociado al tratamiento con Zinbryta.

Consideraciones en relación con los excipientes

Este medicamento contiene 0,14 mmol de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”, y pueden utilizarlo los pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se espera que Zinbryta experimente metabolismo por las enzimas hepáticas ni eliminación renal. Los datos existentes relativos al uso concomitante de Zinbryta con tratamientos sintomáticos para la EM son limitados.

Daño hepático

Se han producido casos de daño hepático en pacientes que usan Zinbryta con otros medicamentos hepatotóxicos, aunque no se conoce el papel que desempeñan estos medicamentos. Se recomienda precaución cuando se administren medicamentos con potencial hepatotóxico conocido, incluidos los medicamentos obtenidos sin receta médica y los suplementos a base de plantas, administrados de forma simultánea con Zinbryta (ver sección 4.4)

Inmunizaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Zinbryta. No se aconseja la inmunización con vacunas vivas durante el tratamiento y hasta 4 meses después de la suspensión.

En un estudio clínico, los pacientes (n = 90) que recibieron tratamiento a largo plazo con Zinbryta presentaron respuestas inmunitarias adecuadas frente a una vacuna trivalente inactivada de la gripe estacional. La magnitud de la respuesta inmunitaria frente a la vacuna de la gripe estacional y la proporción de pacientes con seroconversión y seroprotección fueron coherentes con las observadas en poblaciones de voluntarios sanos. Los pacientes tratados con Zinbryta pueden recibir vacunas inactivadas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La información relativa al uso de Zinbryta en mujeres embarazadas es limitada. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Zinbryta únicamente debe utilizarse durante el embarazo si el posible beneficio para la madre justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Los datos toxicológicos disponibles en monos cynomolgus en periodo de lactancia muestran que daclizumab se excreta en la leche (para mayor información ver sección 5.3). Se desconoce si Zinbryta se excreta en la leche materna humana. Aunque la IgG humana se excreta en la leche materna, los datos publicados sugieren que los anticuerpos de la leche materna no entran en la circulación del recién nacido ni del lactante en cantidades importantes. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Si una mujer quiere dar el pecho durante el tratamiento con Zinbryta, se debe considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En los estudios en animales no se detectó ningún impacto en la fertilidad masculina o femenina, según se evaluó mediante los índices de fertilidad (ver sección 5.3). No hay datos sobre los efectos de Zinbryta en la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zinbryta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En el estudio controlado con placebo (el estudio SELECT), 417 pacientes recibieron Zinbryta (150 mg, n = 208; 300 mg, n = 209; cada 4 semanas) durante un periodo de hasta 1 año. En el estudio controlado con tratamiento activo (el estudio DECIDE), 919 pacientes recibieron Zinbryta (150 mg, cada 4 semanas) y 922 pacientes recibieron interferón beta-1a intramuscular (30 microgramos cada semana) durante un mínimo de 2 años y hasta 3 años.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la suspensión del tratamiento en los pacientes tratados con Zinbryta fueron reacciones hepáticas, incluidos aumentos de las aminotransferasas séricas (5 %) y reacciones cutáneas (4 %) (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas con Zinbryta fueron erupción, aumento de la alanina-aminotransferasa (ALT), depresión, nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, gripe, dolor bucofaríngeo y linfadenopatía.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan utilizando los términos preferentes de MedDRA de la clasificación de órganos del sistema MedDRA según la frecuencia y la incidencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. La incidencia de las reacciones adversas se expresa conforme a las siguientes categorías:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con Zinbryta 150 mg

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas†	Muy frecuentes
	Nasofaringitis†	Muy frecuentes
	Neumonía	Frecuentes
	Infección de las vías respiratorias	Frecuentes
	Bronquitis	Frecuentes
	Infección vírica	Frecuentes
	Gripe†	Frecuentes
	Laringitis	Frecuentes
	Amigdalitis†	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Foliculitis	Frecuentes
	Rinitis*	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía†	Frecuentes
	Linfadenitis	Frecuentes
	Anemia*	Frecuentes
	Anemia hemolítica autoinmune	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Depresión*	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor bucofaríngeo†	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis	Frecuentes
	Dermatitis alérgica	Frecuentes
	Eczema†	Frecuentes
	Psoriasis	Frecuentes
	Dermatitis seborreica†	Frecuentes
	Exfoliación cutánea	Frecuentes
	Erupción*†	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Acné†	Frecuentes
	Eritema	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Piel seca	Frecuentes
	Exantema exfoliativo	Poco frecuentes
	Erupción cutánea tóxica	Poco frecuentes
	Eczema numular	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia*	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las aminotransferasas	Muy frecuentes
	Hepatitis autoinmune	Poco frecuentes
	Hepatitis fulminante	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias	Anomalías en las pruebas de la función hepática	Muy frecuentes
	Reducción del recuento de linfocitos	Frecuentes

*Observados con una incidencia ≥ 2 % más alta que con el placebo

†Observados con una incidencia ≥ 2 % más alta que con interferón beta-1a (intramuscular)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Daño hepático

Se ha producido daño hepático grave que incluye casos mortales de hepatitis autoinmune y fallo hepático fulminante en pacientes tratados con Zinbryta. Se observaron reacciones graves, incluidos casos de hepatitis autoinmune, hepatitis e ictericia, en el 1,7 % de los pacientes en los ensayos clínicos.

En los estudios clínicos los aumentos de las aminotransferasas séricas se produjeron en cualquier momento durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de Zinbryta. La mayoría de los pacientes presentó aumentos leves por debajo o de hasta 3 veces el LSN y remitieron de forma espontánea. En los ensayos clínicos, se notificó un incremento de la incidencia de aumentos de ALT o AST con más frecuencia en los pacientes tratados con Zinbryta en comparación con placebo o con interferón beta-1a (intramuscular). La incidencia de suspensión por trastornos hepáticos relacionados con el medicamento fue del 5 % en los pacientes tratados con Zinbryta y del 4 % en los tratados con interferón beta-1a (intramuscular).

Tabla 2. Incidencias acumuladas de los aumentos máximos de ALT o AST (según los datos de laboratorio) observados en los ensayos clínicos

	Daclizumab 150 mg (N = 1943)	Interferón beta-1a (N = 922)	Placebo (N = 204)
Exposición total (años-paciente)	7011	1884	210
≥3 veces el LSN	13,6 %	8,5 %	3,4 %
>5 veces el LSN	9,0 %	3,4 %	0,5 %
>10 veces el LSN	4,3 %	1,3 %	0,0 %
>20 veces el LSN	1,4 %	0,4 %	0,0 %
AST o ALT ≥3 veces el LSN Y bilirrubina total ≥2 veces el LSN	0,77 %	0,1 %	0,5 %

Reacciones cutáneas

En los estudios clínicos se incrementó la incidencia de reacciones cutáneas con Zinbryta [18 % frente a 13 % (placebo); 37 % frente a 19 % (interferón beta-1a (intramuscular))] y de las reacciones cutáneas graves [<1 % frente a 0 % (placebo); 2 % frente a <1 % (interferón beta-1a (intramuscular))] en comparación con el placebo y el interferón beta-1a (intramuscular).

Las reacciones cutáneas más frecuentes fueron exantema, dermatitis y eczema. La mayoría de los pacientes presentó reacciones cutáneas de intensidad leve o moderada. El 4 % de los pacientes tratados con Zinbryta suspendió el tratamiento debido a las reacciones cutáneas.

Depresión

En los estudios clínicos se incrementó la incidencia de depresión con Zinbryta [5 % frente a 1 % (placebo); 8 % frente a 6 % (interferón beta-1a (intramuscular))]; la incidencia de reacciones graves de depresión fue <1 % con Zinbryta.

Infecciones

En los estudios clínicos se incrementó la incidencia de infecciones con Zinbryta [50 % frente a 44 % (placebo) y 65 % frente a 57 % (interferón beta-1a (intramuscular))] y de infecciones graves [3 % frente a 0 % (placebo); 4 % frente a 2 % (interferón beta-1a (intramuscular))] en comparación con placebo e interferón beta-1a (intramuscular). Los tipos de infecciones más frecuentes fueron infecciones de las vías respiratorias altas e infecciones víricas. La duración mediana fue similar entre los grupos de tratamiento. La tasa de infecciones y de infecciones graves no aumentó con el tiempo.

La mayoría de los pacientes con infecciones continuó el tratamiento con Zinbryta. Menos del 1 % de los pacientes suspendió el tratamiento con Zinbryta debido a las infecciones.

Anemia hemolítica autoinmune

Se notificó anemia hemolítica autoinmune en <1 % de los pacientes tratados con Zinbryta en los estudios clínicos.

Trastornos gastrointestinales

Se notificó un incremento de la incidencia de colitis grave (<1 %) en los pacientes tratados con Zinbryta en los estudios clínicos.

Linfadenopatía

En los estudios clínicos se incrementó la incidencia de linfadenopatía con Zinbryta, apareciendo casos durante todo el periodo de tratamiento. Menos del 1 % de los pacientes tratados con Zinbryta suspendió el tratamiento debido a la linfadenopatía. La mayoría de los pacientes con linfadenopatía continuó el tratamiento con Zinbryta y la mayoría de los casos remitió en un plazo de 3 meses.

Inmunogenicidad

En el estudio DECIDE (ver sección 5.1), se realizaron pruebas a los pacientes para detectar anticuerpos frente al medicamento (daclizumab) en la semana 4 y aproximadamente cada 3 meses a partir de entonces. Se observaron anticuerpos frente al medicamento y anticuerpos neutralizantes surgidos durante el tratamiento en el 19 % (175/913) y en el 8 % (71/913) de los pacientes del estudio, respectivamente. La mayoría de las respuestas de anticuerpos frente al medicamento surgidos del tratamiento fueron transitorias (12 % [110/913]) y la minoría restante (7 % [65/913]) fueron persistentes. En los pacientes evaluables, la mayoría de las respuestas de anticuerpos neutralizantes surgidos del tratamiento fueron transitorias (6 % [56 de 913]) y el 2 % de los pacientes (15 de 913) presentaron respuestas persistentes. Las respuestas de anticuerpos frente al medicamento y de anticuerpos neutralizantes surgidos del tratamiento ocurrieron predominantemente durante el primer año de tratamiento y la frecuencia disminuyó al continuar el tratamiento con Zinbryta.

En los pacientes con anticuerpos neutralizantes, el aclaramiento de daclizumab aumentó en una media del 19 % (ver sección 5.2). No hubo ninguna correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos frente al medicamento o de anticuerpos neutralizantes y la respuesta clínica, las reacciones adversas o el perfil farmacodinámico de daclizumab.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **del sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia de sobredosis notificada es limitada. No se ha evaluado la seguridad de dosis superiores a 300 mg administradas por vía subcutánea y a 400 mg por vía intravenosa. Las dosis hasta este nivel se toleraron bien, sin signos de toxicidad aguda. Se espera que las posibles reacciones adversas a partir de este nivel de dosis sean coherentes con el perfil de seguridad de daclizumab en pacientes con EM.

Tratamiento

En caso de sobredosis, es posible que los pacientes necesiten atención médica y se debe administrar el tratamiento de apoyo oportuno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC01

Mecanismo de acción

Daclizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado anti-CD25 (IL-2R α) y previene la unión de IL-2 a CD25. Daclizumab modula la señalización de IL-2 al bloquear la señalización de los receptores de IL-2 de alta afinidad dependientes de CD25, lo que da lugar a niveles más altos de IL-2 disponible para la señalización a través de los receptores de IL-2 de afinidad intermedia. Los efectos clave de esta modulación de la vía de IL-2 posiblemente relacionados con los efectos terapéuticos de daclizumab en la EM incluyen el antagonismo selectivo de las respuestas de las células T activadas y la expansión de las células asesinas naturales (natural killer, NK) inmunorreguladoras CD56^{bright}, que han demostrado reducir de forma selectiva el número de células T activadas. En conjunto, se cree que estos efectos inmunomoduladores de daclizumab reducen la patología del SNC en la EM y, de este modo, reducen la aparición de recaídas y la progresión de la discapacidad.

Efectos farmacodinámicos

En los estudios clínicos, los efectos farmacodinámicos de Zinbryta 150 mg administrado por vía subcutánea cada 4 semanas fueron coherentes con la modulación de la señalización de IL-2, como demostró la saturación rápida y sostenida de los receptores CD25 diana en las células T circulantes y un aumento sostenido de aproximadamente 2 veces de la concentración sérica de IL-2. Además, se observó un aumento de las células NK CD56^{bright} y una reducción de las células T reguladoras (definidas como células T CD4⁺CD127^{low}FoxP3⁺) en las 2 semanas siguientes a la primera dosis, con un aumento sostenido de las células NK CD56^{bright} 5 veces por encima de los valores basales y una reducción de aproximadamente el 60 % de las células T reguladoras durante la fase de tratamiento, con los valores volviendo al nivel basal aproximadamente 20-24 semanas después de la última dosis. Durante el tratamiento con Zinbryta, los recuentos medios de los subconjuntos principales de células inmunitarias (células T, B y NK) permanecieron dentro de los límites normales; los recuentos totales de linfocitos y de células T y B disminuyeron una media de ≤ 10 % desde los valores basales durante el primer año de tratamiento. Los recuentos totales de linfocitos volvieron a los valores basales aproximadamente 8-12 semanas después de la última dosis de Zinbryta (150 mg). Se observaron recuentos totales de linfocitos $< 0,8 \times 10^9$ células/l (grado 2 del CTCAE [Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos]); en al menos una determinación) en el 4 % de los pacientes tratados con placebo y en el 5 % de los pacientes tratados con Zinbryta en el estudio SELECT, y en el 9 % de los pacientes tratados con interferón beta-1a (intramuscular) y en el 8 % de los pacientes tratados con Zinbryta en el estudio DECIDE. Los recuentos totales de células NK aumentaron aproximadamente 1,5 veces debido al cambio en las células NK CD56^{bright}.

Eficacia clínica y seguridad

Se demostró la eficacia de Zinbryta en dos estudios (SELECT y DECIDE) en pacientes con EMR. El estudio SELECT fue un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, con 150 mg (n = 208) o 300 mg (n = 209) de Zinbryta frente a placebo (n = 204) cada 4 semanas durante 52 semanas. El estudio DECIDE fue un estudio doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y con control activo, con 150 mg de Zinbryta cada 4 semanas (n = 919) frente a 30 microgramos de interferón beta-1a (intramuscular) por semana (n = 922), durante un mínimo de 2 años y hasta un máximo de 3 años (de 96 a 144 semanas). Los diseños y las características basales de los estudios se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Diseños y características basales del estudio SELECT y del estudio DECIDE

Nombre del estudio	SELECT	DECIDE
Diseño del estudio		
Tratamiento	52 semanas	96 a 144 semanas
Antecedentes de enfermedad	Pacientes con EMR, con al menos 1 brote (actividad clínica y/o radiológica medida por RM) durante el año antes de la aleatorización y con una puntuación en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) de entre 0 y 5,0. Para el estudio DECIDE, eran necesarios al menos 2 brotes (uno de las cuales tenía que ser un brote clínico) en los 3 años anteriores.	
Características basales		
Edad media (años)	35,7	36,3
Duración media de la enfermedad (años)	4,1	4,2
Número medio de brotes en los 12 meses anteriores al estudio	1,4	1,6
Mediana de puntuación en EDSS	2,5	2,0
Porcentaje con EDSS $\geq 3,5$	36 %	30 %
Porcentaje con ≥ 1 lesión realizada con Gd (media)	44 % (1,8)	46 % (2,1)
Porcentaje con ≥ 2 brotes en el año anterior al estudio	31 %	46 %
Porcentaje con uso previo de un TME (%)	20 %	41 %

Los resultados del estudio SELECT se presentan en la Tabla 4. El tratamiento con Zinbryta 150 mg cada 4 semanas frente a placebo redujo significativamente la tasa anualizada de brotes (TAB) y el riesgo de brotes en comparación con placebo. Además, hubo un efecto estadísticamente significativo en la progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas en los pacientes tratados con Zinbryta con un hazard ratio (cociente de riesgos) de 0,24 [IC del 95 %: 0,09; 0,63]. La dosis de 300 mg no proporcionó ningún beneficio adicional frente a la dosis de 150 mg.

Tabla 4: Resultados clínicos y de RM del estudio SELECT (a las 52 semanas)

	Placebo	Zinbryta 150 mg	Valor p
Criterios de valoración clínicos			
Número de pacientes	196	201	
Tasa anualizada de brotes	0,458	0,211	
Cociente de tasas [IC del 95 %]		0,461 [0,318; 0,668]	p <0,0001
Porcentaje de pacientes sin brotes	64 %	81 %	
Hazard ratio (Cociente de riesgos)* [IC del 95 %]		0,45 [0,30; 0,67]	p <0,0001
Porcentaje con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas	11 %	2,6 %	
Hazard ratio (Cociente de riesgos) [IC del 95 %]		0,24 [0,09; 0,63]	p = 0,0037
Porcentaje con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas	13 %	6 %	
Hazard ratio (Cociente de riesgos) [IC del 95 %]		0,43 [0,21; 0,88]	p = 0,0211
Cambio medio en la puntuación física en MSIS-29	Empeoramiento de 3,0 puntos	Mejoría de 1,0 puntos	p = 0,0008
Criterios de valoración de RM[#]			
Número medio de lesiones hiperintensas nuevas o nuevamente aumentadas en T2	8,13	2,4	
Cociente medio de lesiones [IC del 95 %]		0,30 [0,22; 0,40]	p <0,0001
Número medio de lesiones nuevas captantes de Gadolinio (Gd) en T1 entre las semanas 8 y 24 (en las RM mensuales)	4,79	1,46	
Cociente medio de lesiones [IC del 95 %]		0,31 [0,20; 0,48]	p <0,0001

* Hazard ratio (Cociente de riesgos) para el riesgo de brotes

[#] Los análisis de RM utilizaron conjuntos de datos evaluables para cada criterio de valoración; T1 captantes de Gd: población RM intensiva

En la Tabla 5 y en las Figuras 1-2 se presentan los resultados del estudio DECIDE. Zinbryta redujo significativamente la tasa anualizada de brotes y el riesgo de brotes, en comparación con los pacientes tratados con interferón beta-1a (intramuscular). Además, hubo un efecto estadísticamente significativo en la progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas en los pacientes tratados con Zinbryta con un hazard ratio (cociente de riesgos) de 0,73 [IC del 95 %: 0,55; 0,98]. En la semana 96, Zinbryta demostró una reducción estadísticamente significativa en el número de lesiones hiperintensas nuevas o nuevamente aumentadas en T2, en el número de lesiones nuevas captantes de Gd en T1 y en el número medio de lesiones nuevas hipointensas en T1. Además, Zinbryta redujo el empeoramiento clínicamente significativo en el impacto físico de la EM notificado por los pacientes (empeoramiento

≥7,5 puntos desde el valor basal hasta la semana 96 en la puntuación física en la escala del impacto de la esclerosis múltiple [MSIS-29]) en comparación con interferón beta-1a (intramuscular).

Tabla 5: Resultados clínicos y de RM del estudio DECIDE (de 96 a 144 semanas) (Los valores hacen referencia a los resultados a las 96 semanas, a menos que se indique otra cosa.)

	Interferón beta-1a (intramuscular) 30 microgramos	Zinbryta 150 mg	Valor p
Criterios de valoración clínicos			
Número de pacientes	922	919	
Tasa anualizada de brotes*	0,393	0,216	
Cociente de tasas* [IC del 95 %]		0,550 [0,469; 0,645]	p <0,0001
Porcentaje de pacientes sin brotes	59 %	73 %	
Hazard ratio (Cociente de riesgos) [#] * [IC del 95 %]		0,59 [0,50; 0,69]	p <0,0001
Porcentaje con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas	12 %	9 %	
Hazard ratio (Cociente de riesgos)* [IC del 95 %]		0,73 [0,55; 0,98]	p = 0,03
Porcentaje con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas	14 %	12 %	
Hazard ratio (Cociente de riesgos)* [IC del 95 %]		0,84 0,66; 1,07]	p = 0,16
Porcentaje de pacientes con empeoramiento clínicamente significativo en la puntuación física en MSIS-29 (≥7,5 puntos)	23 %	19 %	
Odds ratio (Cociente de probabilidades) [IC del 95 %]		0,76 [0,60; 0,95]	p = 0,018
Criterios de valoración de RM[†]			
Número medio de lesiones hiperintensas nuevas o nuevamente aumentadas en T2	9,44	4,31	
Cociente medio de lesiones [IC del 95 %]		0,46 [0,39; 0,53]	p <0,0001
Número medio de lesiones nuevas captantes de Gd en T1	1,0	0,4	
Cociente de probabilidades [IC del 95 %]		0,25 [0,20; 0,32]	p <0,0001

Número medio de lesiones nuevas hipointensas en T1	4,43	2,13	
Cociente medio de lesiones [IC del 95 %]		0,48 [0,42; 0,55]	p <0,0001

* Las tasas y las reducciones del riesgo/los criterios de valoración se calculan durante todo el periodo de tratamiento hasta las 144 semanas.

Hazard ratio (Cociente de riesgos) para el riesgo de brotes.

† Los análisis de RM utilizaron conjuntos de datos evaluables para cada criterio de valoración de RM.

Los análisis de subgrupos en los estudios SELECT y DECIDE demostraron un efecto constante de Zinbryta en comparación con placebo e interferón beta-1a (intramuscular) entre los subgrupos definidos por las características demográficas y de la enfermedad de EM. En el análisis de subgrupos del estudio DECIDE, se observó una reducción estadísticamente significativa en comparación con interferón beta-1a (intramuscular) en la tasa anualizada de brotes y en el número de lesiones hiperintensas nuevas o nuevamente aumentadas en T2 entre los subgrupos (sexo, edad, uso previo de un tratamiento modificador de la enfermedad (TME) para la EM y niveles de actividad de la enfermedad).

Aunque el efecto en la progresión de la discapacidad se observó principalmente en los pacientes con un valor basal de EDSS <3,5, se observaron signos de eficacia en los pacientes con EM secundaria progresiva (EMSP) recidivante definida por un valor basal de EDSS $\geq 3,5$ y al menos uno de los tres siguientes: empeoramiento en la EDSS confirmado a las 24 semanas, o empeoramiento ≥ 20 % en la prueba de marcha de 25 pies (T25FW), o empeoramiento ≥ 20 % en la prueba de destreza manual (9-HPT).

Eficacia en pacientes con enfermedad altamente activa

La enfermedad altamente activa se definió de la siguiente forma:

- Pacientes con 2 o más brotes en 1 año y con 1 o más lesiones realizadas con Gd en la RM cerebral, o
- Pacientes que no respondieron a un ciclo completo y adecuado (al menos 1 año) de tratamiento previo con un TME, que presentaron al menos 1 brote en el año anterior mientras recibían tratamiento y al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la RM craneal o al menos 1 lesión realizada con Gd, o que presentaron una tasa de brotes igual o mayor en el año anterior en comparación con los 2 años previos.

Los datos clínicos del estudio DECIDE demostraron efectos coherentes del tratamiento en el subgrupo de enfermedad altamente activa. En comparación con interferón beta-1a intramuscular (n = 440), Zinbryta (n = 404) redujo la tasa anualizada de brotes (cociente de tasas 0,52 [IC del 95 %: 0,42; 0,64], p<0,0001), el número de lesiones hiperintensas nuevas o nuevamente aumentadas en T2 (cociente medio de lesiones 0,46 [IC del 95 %: 0,37; 0,57], p<0,0001) y la progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas (Hazard ratio (cociente de riesgos) 0,60 [IC del 95 %: 0,40; 0,89], p = 0,012).

Figura 1: Porcentaje de pacientes sin brotes (estudio DECIDE)

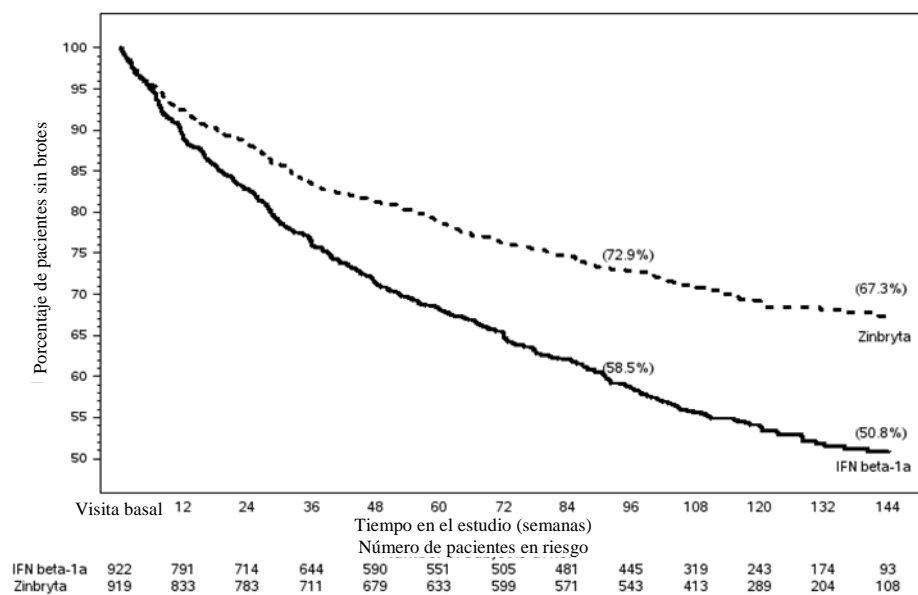
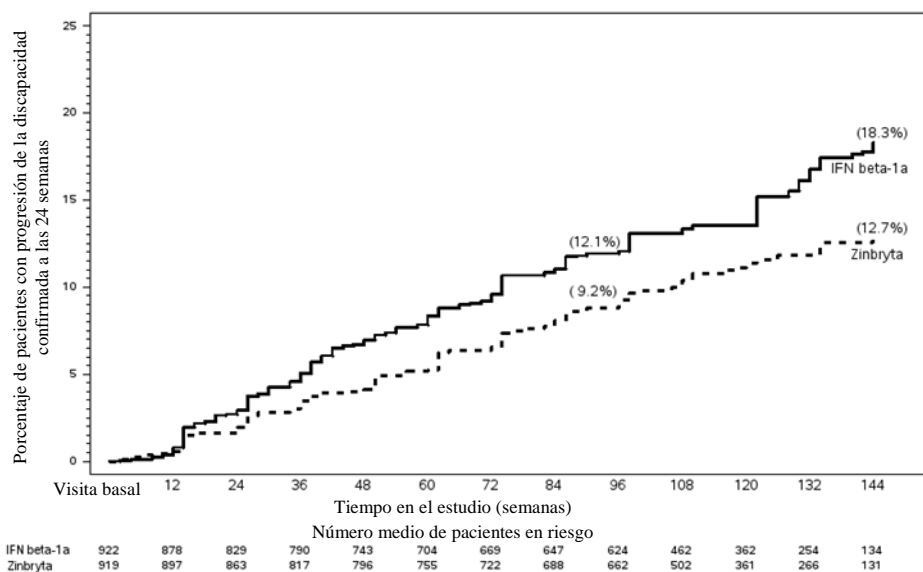


Figura 2: Proporción de pacientes con discapacidad confirmada a las 24 semanas (estudio DECIDE)



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Zinbryta en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la esclerosis múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de daclizumab está bien descrita por un modelo bicompartimental con una absorción y una eliminación de primer orden.

Absorción

Tras la administración subcutánea de daclizumab, la mediana de tiempo hasta alcanzar las concentraciones séricas máximas ($T_{máx}$) osciló entre 5 y 7 días. La biodisponibilidad absoluta de 150 mg de daclizumab administrado por vía subcutánea fue aproximadamente del 90 % según un análisis farmacocinético poblacional entre estudios de administración subcutánea e intravenosa.

Distribución

Tras la administración subcutánea de 150 mg de daclizumab cada 4 semanas, se alcanzaron las concentraciones séricas en estado estacionario con la cuarta dosis y daclizumab se acumuló hasta un nivel aproximadamente 2,5 veces mayor que con una dosis única. En estado estacionario, los valores de la concentración sérica media máxima ($C_{máx}$) de daclizumab, la concentración sérica mínima ($C_{mín}$) y el área bajo la curva de concentración sérica y tiempo en el intervalo de administración (AUC_{tau}) fueron aproximadamente de 30 microgramos/ml, 15 microgramos/ml y 640 microgramos*día/ml, respectivamente, con una variabilidad entre pacientes (% CV) de aproximadamente el 40 %.

Según el análisis farmacocinético poblacional entre estudios, el volumen de distribución de daclizumab en estado estacionario es de 6,34 L en un paciente con un peso corporal de 68 kg (la mediana aproximada de los pacientes evaluados). Este pequeño volumen de distribución indica que daclizumab se limita principalmente a los espacios vascular e intersticial.

Biotransformación

No se ha caracterizado la vía metabólica exacta de daclizumab. Al tratarse de un anticuerpo monoclonal IgG1, es de esperar que daclizumab se someta a catabolismo para formar péptidos y aminoácidos de la misma forma que el IgG endógeno. No se espera que daclizumab se someta a metabolismo por las enzimas hepáticas como las isoenzimas CYP (ver sección 4.5).

Eliminación

Al tratarse de un anticuerpo monoclonal IgG1, no es de esperar que daclizumab se someta a eliminación renal.

Según el análisis farmacocinético poblacional entre estudios, el aclaramiento de daclizumab es de 0,212 l/día con una semivida terminal de aproximadamente 21 días. El aclaramiento de daclizumab en los pacientes que desarrollaron anticuerpos neutralizantes fue, como media, un 19 % más alto (ver sección 4.8 Inmunogenicidad).

Linealidad/No linealidad

De forma coherente con los resultados de los estudios individuales, un análisis farmacocinético poblacional entre estudios indicó que la exposición a daclizumab es más que proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 50 mg a 100 mg por vía subcutánea y es proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 300 mg por vía subcutánea.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

En los regímenes estudiados de 150 mg y 300 mg de daclizumab administrado por vía subcutánea cada 4 semanas en pacientes con EM, no hubo ninguna relación clara entre la exposición a daclizumab y los criterios de valoración de eficacia clínica (tasa anualizada de brotes, lesiones en T2 y lesiones realizadas con Gd) o los criterios de valoración de seguridad de interés (estado de infección grave, reacción adversa cutánea moderada o grave y AST/ALT >5 veces el LSN).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios para evaluar la farmacocinética de daclizumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No es de esperar que daclizumab se someta a eliminación renal ni a metabolismo por parte de las enzimas hepáticas (ver sección 4.2).

Peso

Según el análisis farmacocinético poblacional entre estudios, el peso corporal representó menos del 40 % de la variabilidad entre pacientes en el aclaramiento de daclizumab. No se observaron diferencias significativas en la eficacia clínica o en la seguridad entre los subgrupos de pacientes con EM según el cuartil de peso en el estudio DECIDE.

Edad y sexo

Según el análisis farmacocinético poblacional entre estudios, la farmacocinética de daclizumab no se vio afectada por la edad (intervalo: 18 a 66 años; n = 1670) ni por el sexo (n = 567 hombres y 1103 mujeres).

Raza

No se observaron diferencias farmacocinéticas entre los voluntarios sanos japoneses y caucasianos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se realizaron estudios preclínicos de seguridad en monos cynomolgus debido a la especificidad de daclizumab para las especies, uniéndose únicamente a la CD25 humana o de primates.

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con daclizumab. En dos estudios de 9 meses en monos, no se observó tejido preneoplásico ni neoplásico.

Mutagénesis

No se han realizado estudios de genotoxicidad.

Toxicidad en la reproducción

Daclizumab no afectó a la capacidad reproductora en monos cynomolgus hembras y machos (AUC en las hembras y los machos hasta 85 y 100 veces mayor que la exposición con la dosis clínica, respectivamente). No hubo ningún efecto en el desarrollo fetal ni ningún indicio de teratogenicidad. Daclizumab no tuvo ningún efecto en el desarrollo perinatal y posnatal desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad en la prole. Las exposiciones (AUC) en estos estudios variaron entre 55 y 140 veces la observada con la dosis clínica. Se detectó daclizumab en la leche de 11/14 de las monas en periodo de lactancia a niveles <0,122 % de los niveles séricos maternos, sin observarse reacciones adversas en la prole.

Toxicología

En dos estudios de 9 meses realizados en monos cynomolgus, se administró daclizumab por vía subcutánea con dosis de 10-200 mg/kg cada dos semanas.

La administración crónica de daclizumab con todas las dosis incrementó la incidencia de hallazgos cutáneos (en comparación con los observados en los animales de control). Estos hallazgos (zonas de piel seca, roja, elevada y parcheada, en comparación con los controles, que se correlacionaron microscópicamente con acantosis/hiperqueratosis e inflamación subaguda o crónica) se caracterizaron principalmente como de leves a moderados, con un caso evaluado como grave.

Se observó un incremento dosis-dependiente en la incidencia de agregados microgliales por encima del nivel de fondo en el cerebro y en la médula espinal de los monos tratados con ≥ 35 mg/kg (AUC 27 veces más alto que con la dosis clínica). Tras un periodo de recuperación de hasta 12 semanas, hubo indicios de reversibilidad. Los agregados microgliales en los monos no aumentaron en términos de incidencia o gravedad al aumentar la duración de la administración y no se asociaron a daño neuronal ni a efectos neuroconductuales. Un subgrupo reducido de los agregados microgliales se asoció a microhemorragia aunque sin secuelas funcionales evidentes en los monos.

Los estudios de investigación *in vitro* sugieren que los agregados microgliales no se deben a ningún efecto directo de daclizumab en las células microgliales sino que probablemente sean atribuibles a un aumento de la biodisponibilidad local de IL-2.

Se desconoce la relevancia clínica de los agregados microgliales. Sin embargo, no se han observado efectos neurológicos deletéreos atribuidos a este cambio microscópico en los monos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Succinato de sodio
Ácido succínico
Cloruro de sodio
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Zinbryta se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30°C) en el embalaje original durante 30 días.

No vuelva a meter Zinbryta en la nevera después de que haya alcanzado la temperatura ambiente.

Si Zinbryta ha estado fuera de la nevera durante más de 30 días en total o si no está seguro de cuánto tiempo ha estado Zinbryta a temperatura ambiente, se debe eliminar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para más información sobre la conservación a temperatura ambiente, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de vidrio (Tipo 1) con un tapón de caucho y un protector de la aguja rígido de termoplástico que contiene 1 ml de solución. La jeringa viene provista con una aguja biselada previamente acoplada de calibre 29G y de 12,7 mm.

Tamaños de envases:

- Envase que contiene una jeringa precargada de 150 mg.

- Envase multidosis para 3 meses que contiene tres jeringas precargadas de 150 mg (3 cajas que contienen 1 jeringa cada una).

Una jeringa precargada de Zinbryta viene dentro de un inyector de pluma accionado por un muelle que se llama Zinbryta Pen. La jeringa dentro de la pluma es una jeringa precargada de vidrio (Tipo 1) con un tapón de caucho y un protector de la aguja rígido de termoplástico que contiene 1 ml de solución. La jeringa viene provista con una aguja biselada previamente acoplada de calibre 29G y de 12,7 mm.

Tamaños de envases:

- Envase que contiene una pluma precargada de 150 mg.

- Envase multidosis para 3 meses que contiene tres plumas precargadas de 150 mg (3 cajas que contienen 1 pluma cada una).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01/julio/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s):

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
ESTADOS UNIDOS

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes:

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Guía de Manejo del Riesgo Hepático para Médicos, Tarjeta de información del Paciente y Formulario de Confirmación

Antes del lanzamiento de Zinbryta en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato del programa informativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El TAC se asegurará de que, en cada Estado Miembro de la UE donde se comercializa Zinbryta, todos los médicos prescriptores reciben el paquete informativo con objeto de prevenir y/o minimizar el riesgo de daño hepático grave (potencialmente mortal o mortal) y de informar a los pacientes sobre la naturaleza impredecible de estos acontecimientos adversos. El paquete informativo contendrá los siguientes elementos:

- la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto y el Prospecto;
- la Guía de Manejo del Riesgo Hepático para Médicos;
- la Tarjeta de información del Paciente;
- el Formulario de Confirmación.

La **Guía de Manejo del Riesgo Hepático para Médicos** debe informar a los profesionales sanitarios sobre:

- el riesgo impredecible de daño hepático grave y potencialmente mortal en cualquier momento durante el tratamiento y hasta varios meses después de la última dosis;
- la contraindicación en todos los pacientes con enfermedad hepática o insuficiencia hepática preexistentes;
- la recomendación de no iniciar el tratamiento en pacientes con trastornos autoinmunes (además de la esclerosis múltiple);
- la necesidad de realizar las pruebas de la hepatitis B y C antes de iniciar el tratamiento y recomendar a los pacientes que den positivo para la infección por VHB o VHC que consulten con un especialista en el tratamiento de estas enfermedades;
- la recomendación de no iniciar Zinbryta en pacientes con niveles de ALT o AST ≥ 2 veces el LSN y de suspender el tratamiento en aquellos pacientes con niveles de ALT o AST >3 veces el LSN;
- la importancia de vigilar la función hepática (niveles de AST, ALT y bilirrubina total) al menos cada mes (o con más frecuencia según esté clínicamente indicado) lo más cerca posible antes de cada administración del tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis;
- el manejo de los pacientes que reciben Zinbryta y presentan signos o síntomas de un posible daño hepático, incluida la suspensión del tratamiento, la posible consideración de administrar un tratamiento adicional y la derivación inmediata a un hepatólogo;
- la necesidad de tener precaución con respecto al uso concomitante de otros medicamentos hepatotóxicos;
- la necesidad de entregar a los pacientes la Tarjeta de información del Paciente y el Formulario de Confirmación, comentarles el contenido antes de iniciar el tratamiento con Zinbryta e informarles del riesgo de daño hepático, de la necesidad de un control periódico y de los signos y síntomas indicativos de disfunción hepática.

La **Tarjeta de información del Paciente** debe:

- estar diseñada de modo que los médicos puedan dar la información adaptada al paciente;
- informar a los pacientes del riesgo impredecible de daño hepático grave y potencialmente mortal en cualquier momento durante el tratamiento y hasta varios meses después del tratamiento;
- informar a los pacientes de la necesidad de controlar la función hepática durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de Zinbryta;
- informar a los pacientes sobre la importancia de:
 - realizarse las pruebas de la función hepática cada mes (o con más frecuencia según esté clínicamente indicado durante el tratamiento);
 - reconocer los síntomas y los signos de un posible daño hepático de modo que sepan en qué situaciones deben acudir al médico a tiempo;

El **Formulario de Confirmación** tiene por objeto informar sobre el riesgo de daño hepático grave a los pacientes. Debe incluir los siguientes elementos:

- antes de (re)iniciar el tratamiento, confirmar que:
 - el médico ha comentado al paciente el riesgo de daño hepático grave y potencialmente mortal y la naturaleza impredecible de dichas reacciones adversas, y la posibilidad de tener que cambiar de tratamiento en caso de que los niveles de ALT o AST sean >3 veces el LSN;
 - el paciente entiende la información proporcionada sobre el riesgo;
 - se ha entregado una copia del formulario de confirmación;
 - se ha entregado la Tarjeta de información del Paciente;
- la importancia del control de la función hepática, al menos cada mes durante el tratamiento (o con más frecuencia según esté clínicamente indicado) y hasta 6 meses después de la última dosis;
- la importancia de detectar los signos y los síntomas que podrían indicar daño hepático y, si se detecta alguno, acudir inmediatamente al médico;
- datos del paciente, firma y fecha;
- nombre del médico prescriptor, firma y fecha.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zinbryta 150 mg solución inyectable en jeringa precargada
Zinbryta 150 mg solución inyectable en pluma precargada
daclizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 150 mg de daclizumab en 1 ml
Cada pluma precargada contiene 150 mg de daclizumab en 1 ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Succinato de sodio, ácido succínico, cloruro de sodio, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada
1 pluma precargada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Únicamente para un solo uso.

Abrir por aquí
Rasgar por aquí

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 30°C) durante un solo periodo de hasta 30 días. No se debe volver a meter en la nevera después de haberlo conservado a temperatura ambiente.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Zinbryta

17 IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE (contiene blue-box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zinbryta 150 mg solución inyectable en jeringa precargada
Zinbryta 150 mg solución inyectable en pluma precargada
daclizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 150 mg de daclizumab en 1 ml
Cada pluma precargada contiene 150 mg de daclizumab en 1 ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Succinato de sodio, ácido succínico, cloruro de sodio, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 3 (3 envases de 1) jeringas precargadas.

Envase múltiple: 3 (3 envases de 1) plumas precargadas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Únicamente para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 30°C) durante un solo periodo de hasta 30 días. No se debe volver a meter en la nevera después de haberlo conservado a temperatura ambiente.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Zinbryta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE (no contiene blue-box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zinbryta 150 mg solución inyectable en jeringa precargada
Zinbryta 150 mg solución inyectable en pluma precargada
daclizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 150 mg de daclizumab en 1 ml
Cada pluma precargada contiene 150 mg de daclizumab en 1 ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Succinato de sodio, ácido succínico, cloruro de sodio, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.
1 pluma precargada. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Únicamente para un solo uso.

Abrir por aquí
Rasgar por aquí

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 30°C) durante un solo periodo de hasta 30 días. No se debe volver a meter en la nevera después de haberlo conservado a temperatura ambiente.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Zinbryta

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta de la jeringa precargada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zinbryta 150 mg inyectable
daclizumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta de la pluma precargada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zinbryta 150 mg inyectable
daclizumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Zinbryta 150 mg solución inyectable en jeringa precargada

Zinbryta 150 mg solución inyectable en pluma precargada

daclizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Además de este prospecto, su médico le entregará una Tarjeta de información del Paciente. Esta tarjeta contiene información de seguridad importante que usted necesita saber antes y durante el tratamiento con Zinbryta.

- Conserve este prospecto y la Tarjeta de información del Paciente, ya que puede tener que volver a leerlos. Conserve este prospecto y la Tarjeta de información del Paciente durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de Zinbryta, ya que pueden producirse efectos adversos incluso después de dejar el tratamiento.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zinbryta y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zinbryta
3. Cómo usar Zinbryta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zinbryta
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones para inyectar Zinbryta

1. Qué es Zinbryta y para qué se utiliza

El principio activo en Zinbryta es daclizumab. Se trata de un tipo de medicamento llamado anticuerpo monoclonal.

Para qué se utiliza Zinbryta

Zinbryta se utiliza para tratar la esclerosis múltiple (EM) recurrente en adultos que no han respondido a pesar de haber sido tratados con al menos dos tratamientos para la EM y que no pueden recibir otros tratamientos.

En la EM, el sistema inmunitario del organismo causa una inflamación que daña la vaina protectora (llamada mielina) que rodea los nervios del sistema nervioso central (incluidos el cerebro y la médula espinal). Esta pérdida de mielina se llama desmielinización e impide que los nervios funcionen correctamente.

Las personas con EM recidivante tienen crisis repetidas (brotos) de los síntomas debido a que los nervios no funcionan correctamente. Estos síntomas varían de un paciente a otro, pero normalmente implican problemas tales como dificultad para caminar, problemas visuales y problemas de equilibrio.

Los síntomas pueden desaparecer por completo una vez superado el brote pero, con el tiempo, algunos problemas pueden permanecer entre los brotes e interferir en las actividades cotidianas.

Cómo actúa Zinbryta

Zinbryta actúa impidiendo que el sistema inmunitario del organismo dañe el cerebro y la médula espinal. Esto puede ayudar a reducir el número de brotes que presenta y retrasar los efectos discapacitantes de la EM. El tratamiento con Zinbryta puede ayudar a evitar que empeore, aunque no curará la EM. Su médico decidirá si Zinbryta es el medicamento adecuado para usted.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zinbryta

No use Zinbryta

- si ha tenido previamente una reacción alérgica grave a daclizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si tiene problemas hepáticos.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Zinbryta:

- si tiene algún otro trastorno autoinmune además de la EM;
- si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento o suplemento a base de plantas. Su médico valorará si alguno de los medicamentos o de los suplementos que toma tiene efectos adversos en el hígado y si debe continuar tomándolos mientras usa Zinbryta;
- si tiene **depresión** o la ha tenido en el pasado;
- si tiene **una infección grave**, como neumonía;
- si ha tenido alguna vez **tuberculosis** (también llamada TB) o vive en una región donde las infecciones por TB son frecuentes, usted puede tener mayor riesgo de contraer TB. Puede que sea necesario realizarle las pruebas de detección de tuberculosis antes de empezar el tratamiento con Zinbryta y controlarle durante el tratamiento.

Posibles problemas hepáticos

Zinbryta puede producir problemas hepáticos graves que pueden poner en peligro la vida o causar la muerte. Los problemas hepáticos graves pueden ocurrir al poco tiempo de iniciar el tratamiento con Zinbryta, en cualquier momento durante el tratamiento y varios meses después de suspender el tratamiento. Incluso si nunca ha tenido problemas hepáticos, su médico le realizará análisis de sangre para determinar su función hepática. Necesitará:

- **un análisis de sangre antes de empezar** el tratamiento para comprobar la función hepática y si tiene hepatitis B o C. Si los resultados de los análisis de sangre muestran que tiene problemas hepáticos, su médico decidirá si iniciar Zinbryta;
- al menos un **análisis de sangre mensual durante** el tratamiento, lo más cerca posible antes de cada dosis de Zinbryta, y con más frecuencia si su médico decide que es necesario;
- análisis **hasta 6 meses después de dejar** el tratamiento. Se pueden producir efectos adversos incluso después de dejar el tratamiento (ver efectos adversos graves en la sección 4).

Es muy importante que se someta a estos análisis de sangre periódicos. Si no se realiza los análisis de sangre programados, su médico puede decidir suspenderle el tratamiento con Zinbryta.

Recibirá una tarjeta de información del paciente con más información sobre las cosas que debe vigilar mientras use Zinbryta. Lleve siempre esta tarjeta con usted durante el tratamiento y durante 6 meses después de finalizar el mismo. Cuando reciba algún tratamiento médico, incluso si no es para la EM, muestre la tarjeta de información del paciente al médico, farmacéutico o enfermero.

Si presenta alguno de los signos o síntomas siguientes, consulte a su médico inmediatamente:

- náuseas (ganas de vomitar) inexplicables
- vómitos
- dolor de estómago
- aumento del cansancio
- pérdida de apetito
- color amarillo de la piel o del blanco de los ojos
- orina de color oscuro (marrón)

Estos síntomas pueden indicar problemas en el hígado. Si desarrolla problemas hepáticos el médico que le controla la EM podrá suspender su tratamiento con Zinbryta y derivarle al especialista de hígado (ver sección 4, Posibles efectos adversos).

Niños y adolescentes

No se debe utilizar Zinbryta en niños y adolescentes menores de 18 años. No se conocen la seguridad y la eficacia de Zinbryta en este grupo de edad.

Personas de edad avanzada

Zinbryta se ha estudiado muy poco en personas mayores de 55 años. Si tiene más de 55 años, puede que su médico le recete Zinbryta.

Otros medicamentos y Zinbryta

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento o suplementos a base de plantas. Su médico valorará si alguno de los medicamentos o de los suplementos que toma tiene efectos adversos en el hígado y si debe continuar tomándolos mientras recibe Zinbryta.

Vacunas

Si necesita una vacuna, consulte primero con su médico ya que Zinbryta puede afectar a la forma en la que funcionan las vacunas. Se ha demostrado que las vacunas para la gripe estacional (vacunas inactivadas) son eficaces cuando se administran a pacientes que utilizan Zinbryta. Sin embargo, se desconoce el efecto de Zinbryta en otras vacunas (vacunas vivas).

Embarazo y lactancia

Ya que los datos relativos al uso de Zinbryta durante el embarazo son limitados, se debe tener en cuenta el riesgo para el bebé y el beneficio para la madre. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si Zinbryta pasa a la leche materna. Su médico le ayudará a decidir si debe interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Zinbryta.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Zinbryta afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Su médico le informará si la enfermedad le permite conducir y utilizar máquinas de forma segura.

Zinbryta contiene una pequeña cantidad de sodio

Cada dosis de Zinbryta contiene 0,14 mmol de sodio, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio” y pueden usarlo las personas con una dieta bajo en sodio.

3. Cómo usar Zinbryta

Un médico con experiencia en el tratamiento de la EM le recetará Zinbryta.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Dosis recomendada

La dosis de Zinbryta es 150 mg una vez al mes.

Intente administrarse la inyección el mismo día de cada mes para que se acuerde de la inyección. Por ejemplo, adminístrese la inyección el primer día de cada mes.

Le realizarán un análisis de sangre para comprobar el hígado cada mes, lo más cerca posible antes de cada dosis de Zinbryta, y con más frecuencia si su médico decide que es necesario. Es muy importante que no se olvide este análisis de sangre. Intente fijar un día para este análisis cada mes. Consulte a su médico si cree que puede haberse olvidado de un análisis de sangre.

Autoinyección

Zinbryta se inyecta bajo de la piel (por vía subcutánea) en el muslo, el estómago o la parte posterior del brazo. En la sección 7, Instrucciones para inyectar Zinbryta, se facilitan instrucciones detalladas para inyectar Zinbryta.

Su médico o enfermero deben enseñarle cómo se debe autoadministrar la inyección. Lea y siga los consejos facilitados en la sección 7.

Si tiene problemas para usar la jeringa/pluma, informe a su médico o enfermero, quienes podrán ayudarle.

Durante cuánto tiempo debe usar Zinbryta

Su médico le informará durante cuánto tiempo debe seguir usando Zinbryta. No haga ningún cambio a menos que se lo indique su médico.

Si su médico le ha indicado que deje de usar el medicamento, no vuelva a comenzar a usarlo a menos que su médico se lo indique. Si su EM no responde a Zinbryta, su médico puede decidir suspenderle el tratamiento con Zinbryta.

Si usa más Zinbryta del que debe

Si se ha inyectado más de la dosis habitual y observa algún efecto adverso o está preocupado, consulte a su médico o enfermero. Pacientes que han recibido el doble de la dosis recomendada de Zinbryta no presentaron efectos adversos adicionales graves.

Si olvidó usar Zinbryta

Zinbryta se inyecta una vez al mes. Intente fijar un día concreto del mes para que se acuerde de la inyección.

- Si se olvida una dosis, y han transcurrido menos de 2 semanas desde el día que se debía administrar la dosis, póngase la inyección lo antes posible. Luego siga el calendario habitual, manteniendo el día de inyección habitual.
- Sin embargo, si han transcurrido más de 2 semanas desde el día que se debía administrar la dosis, sáltese esa dosis olvidada y adminístrese la siguiente dosis en el día habitual.

En cualquier caso, no utilice dos inyecciones para compensar las dosis olvidadas.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. **No intente tratarse usted mismo ningún efecto adverso**, sino que consulte a su médico o enfermero. Algunos efectos adversos pueden requerir que su médico tenga que interrumpir el tratamiento y derivarle a un especialista.

Efectos adversos graves:

Problemas hepáticos:

(Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- náuseas (ganas de vomitar) inexplicables
- vómitos
- dolor de estómago
- aumento del cansancio
- pérdida de apetito (anorexia)
- color amarillo de la piel o del blanco de los ojos
- orina de color oscuro (marrón)

(Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- inflamación grave del hígado que podría poner la vida en peligro o causar la muerte

Consulte a su médico inmediatamente. Pueden ser signos de un problema hepático grave. La Tarjeta de información del Paciente contiene más información sobre estos efectos adversos.

Reacciones cutáneas:

(Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- erupción grave y extendida.

Depresión:

(Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- sensación poco habitual de tristeza, desesperación o negatividad
- irritabilidad, molestarse con facilidad
- nerviosismo, ansiedad
- pensamientos de autolesionarse o de suicidio

Infecciones pulmonares:

(Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infección pulmonar (p. ej., neumonía, bronquitis)

Recuentos bajos de glóbulos rojos (anemia hemolítica autoinmune):

(Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- palidez
- aumento del cansancio
- orina oscura
- dificultad respiratoria
- coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos

El aumento del cansancio, la orina oscura y la coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos pueden ser asimismo síntomas de problemas hepáticos; ver la sección anterior sobre problemas hepáticos.

Inflamación intestinal (colitis):

(Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- diarrea que no remite
- dolor de estómago
- fiebre
- sangre en las heces

El dolor de estómago puede ser asimismo un síntoma de problemas hepáticos, ver la sección anterior sobre problemas hepáticos.

Niveles bajos de un tipo de glóbulos blancos (llamados linfocitos):

Zinbryta podría reducir sus niveles de estos glóbulos blancos, por lo que se le realizará un análisis de sangre cada 3 meses.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta algún efecto adverso grave.

Otros efectos adversos:**Efectos adversos muy frecuentes**

(Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infecciones de las vías respiratorias, como tos y resfriado (nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas)
- aumento de las enzimas hepáticas en la sangre (esto se verá en los análisis de sangre)

Efectos adversos frecuentes

(Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- gripe
- dolor de garganta, amigdalitis (faringitis, laringitis)
- mucosidad nasal (rinitis)
- erupciones cutáneas, incluida piel inflamada, irritada, con picor, seca o descamada (dermatitis, eczema, psoriasis)
- infección cutánea (foliculitis, acné)
- reducción del número de glóbulos blancos (esto se verá en los análisis de sangre)
- aumento de la temperatura corporal (fiebre)
- inflamación o agrandamiento de los ganglios linfáticos (linfadenopatía, linfadenitis)
- diarrea
- cambios en la sangre (anemia) que pueden hacer que se sienta débil

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. No intente tratar ningún efecto adverso usted mismo. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zinbryta

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta después de 'CAD/EXP'. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

- Guarde la jeringa/**pluma** precargada de Zinbryta en el envase original para protegerlo de la luz. Mantenga cerrado el envase hasta que necesite usar una jeringa/**pluma** nueva.
- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
 - No congelar. Elimine Zinbryta si se ha congelado accidentalmente.
- Si no se dispone de una nevera, las jeringas/**plumas** de Zinbryta se pueden conservar a temperatura ambiente (hasta 30°C) en el embalaje original durante 30 días.
 - Asegúrese de que Zinbryta no está fuera de la nevera durante más de 30 días.
 - Si Zinbryta ha estado fuera de la nevera durante más de 30 días en total o si no está seguro de cuánto tiempo ha estado Zinbryta a temperatura ambiente, se debe eliminar la jeringa/**pluma** (ver sección 7, Instrucciones para inyectar Zinbryta).
- No vuelva a meter Zinbryta en la nevera después de que haya alcanzado la temperatura ambiente.

Información adicional

No se debe utilizar este medicamento si observa que:

- la jeringa/pluma está agrietada o rota.
- la solución está turbia o si observa partículas flotando en la misma.
- la solución tiene un color que no es incoloro a ligeramente amarillo.
- se ha caído la pluma o presenta daños visibles.

Eliminación

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zinbryta

El principio activo es daclizumab.

Cada jeringa precargada contiene 150 mg de daclizumab en 1 ml de solución inyectable.

Cada pluma precargada contiene 150 mg de daclizumab en 1 ml de solución inyectable.

Los demás componentes son succinato de sodio, ácido succínico, cloruro de sodio, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Zinbryta contiene una pequeña cantidad de sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Zinbryta es un líquido incoloro a ligeramente amarillo, transparente a ligeramente opalescente contenido en una jeringa/pluma.

Tamaños de envases: Cada envase contiene una jeringa de vidrio precargada/pluma precargada con una aguja acoplada, lista para la inyección. Está también disponible en un envase múltiple de tres envases de una jeringa/pluma cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Génesis 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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

☎ +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

☎ +32 2 219 12 18

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

☎ +36 (1) 899 9883

Malta

Pharma MT limited

☎ +356 213 37008/9

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

☎ +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS

☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH

☎ +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.

☎ +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica Unipessoal, Lda

☎ +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.

☎ +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

☎ +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

☎ +358 207 401 200

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
☎ +357 22 769946

Sverige
Biogen Sweden AB
☎ +46 8 594 113 60

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucciones en la siguiente página ➡

7. Instrucciones para inyectar Zinbryta

Cómo inyectar Zinbryta

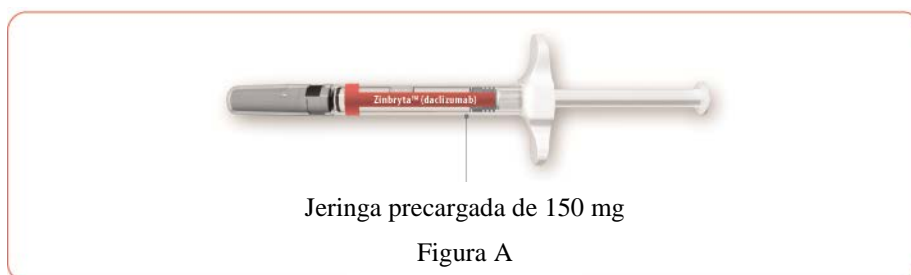
Lea las instrucciones antes de comenzar a usar Zinbryta y cada vez que obtenga una nueva receta. Puede haber información nueva. Esta información no sustituye la conversación con su médico o enfermero sobre su condición médica o su tratamiento.

Nota:

- **Antes de usar la jeringa precargada de Zinbryta por primera vez**, su médico o enfermero debe enseñarle a usted o a su cuidador cómo preparar e inyectar la jeringa precargada de Zinbryta.
- ▲ **No** use más de una jeringa precargada al mes.
- La jeringa precargada de Zinbryta sirve para inyectar el medicamento por debajo de la piel únicamente (vía subcutánea).
- **Cada jeringa precargada de Zinbryta se puede usar una sola vez. No** comparta la jeringa precargada de Zinbryta con ninguna otra persona.

Materiales necesarios para la inyección de Zinbryta

- Zinbryta jeringa precargada



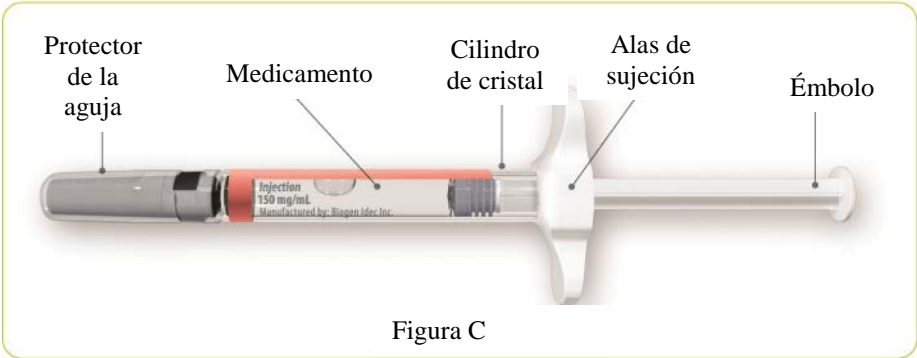
Materiales adicionales no incluidos en el envase (ver Figura B):

- toallita humedecida en alcohol
- gasa
- venda adhesiva o tiritita

Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero para obtener instrucciones sobre cómo desechar las jeringas utilizadas.



Partes de Zinbryta jeringa precargada (ver Figura C)



Preparación para la inyección

Nota:

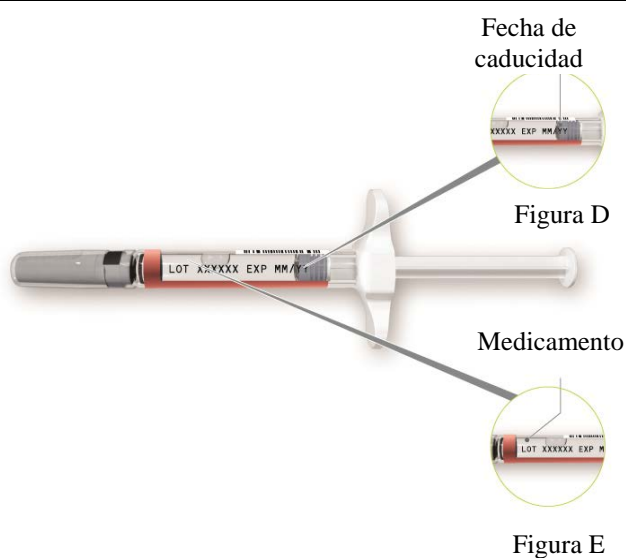
- **Antes de preparar la inyección, saque la jeringa de la nevera y deje que alcance la temperatura ambiente. Esto se consigue en unos 30 minutos.**
 - ▲ No utilice fuentes de calor externas como agua caliente para calentar la jeringa precargada de Zinbryta.
- Las alas de sujeción permiten agarrar mejor la jeringa y deben permanecer acopladas.

Paso 1: Reúna los materiales y lávese las manos

- Para la preparación, utilice una superficie plana, limpia y bien iluminada, por ejemplo una mesa. Reúna todos los materiales necesarios para administrarse o que le administren una inyección.
- Lávese las manos con agua y jabón.

Paso 2: Compruebe la jeringa precargada de Zinbryta

- Compruebe la fecha de caducidad que aparece en la jeringa precargada de Zinbryta (ver Figura D).
 - ▲ No use la jeringa precargada de Zinbryta una vez superada la fecha de caducidad.
- Compruebe que el medicamento de Zinbryta es incoloro o ligeramente amarillo (ver Figura E).
 - ▲ No use la jeringa precargada de Zinbryta si el líquido está turbio o tiene partículas en suspensión.
 - Puede que vea burbujas de aire en el medicamento de Zinbryta. Esto es normal y no es necesario eliminar las burbujas antes de la inyección.



Administración de la inyección

Paso 3: Elija y limpie el lugar de inyección

- Zinbryta jeringa precargada es para inyección subcutánea (inyección en la piel).
- Zinbryta jeringa precargada debe inyectarse en el abdomen, muslo o la parte posterior del brazo (ver Figura F).
 - ▲ **No** inyecte directamente en el ombligo.
 - ▲ **No** inyecte en una zona del cuerpo con la piel irritada, dolorida, enrojecida, con hematoma, tatuada, infectada o cicatrizada.
- Elija un lugar de inyección y limpie la piel con una toallita humedecida en alcohol.
- Deje que se seque el lugar de inyección antes de inyectar la dosis.
- ▲ **No** toque ni sople esta zona antes de administrar la inyección.

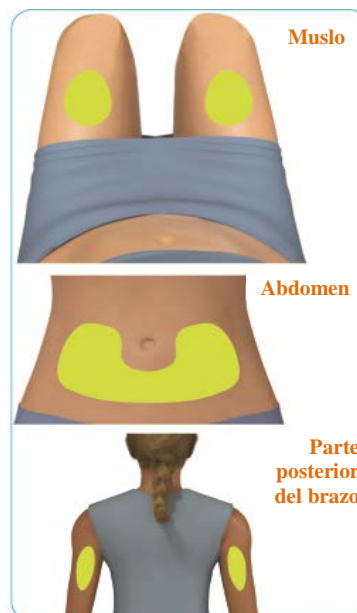


Figura F

Paso 4: Retire con firmeza el protector de la aguja

- Con una mano, sujete la jeringa por el cilindro de cristal. Asegúrese de no empujar con la mano las alas de sujeción. Con la otra mano, agarre firmemente el protector de la aguja y tire de él en línea recta para quitarlo de la aguja (ver Figura G).
 - ▲ **Tenga precaución** al retirar el protector de la aguja para evitar pincharse con la aguja.
 - ▲ **No** toque la aguja.
 - ▲ **Advertencia - no** vuelva a poner el protector de la aguja en la jeringa precargada de Zinbryta. Podría pincharse con la aguja.

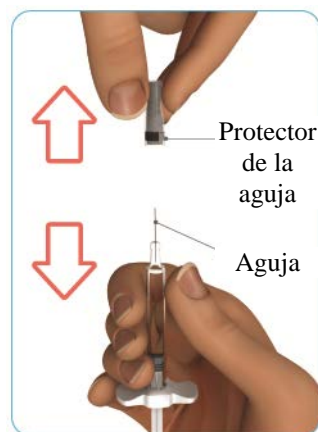


Figura G

Paso 5: Pellizque suavemente el lugar de inyección

- Pellizque suavemente la piel limpia alrededor del lugar de inyección con el pulgar y el índice para crear un pequeño pliegue. (ver Figura H)



Figura H

Paso 6: Inyecte el medicamento

- Sujete la jeringa precargada de Zinbryta en un ángulo de 45° a 90° con respecto al lugar de inyección (ver Figura I). Introduzca en línea recta la aguja en el pliegue de piel con un movimiento rápido hasta introducir toda la aguja en la piel. (ver Figura I)
- Una vez introducida la aguja, suelte la piel.
- ▲ **No** tire del émbolo hacia atrás.

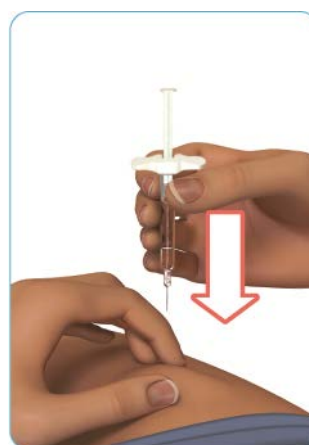


Figura I

- Presione el émbolo lentamente hasta el fondo hasta vaciar la jeringa. (ver Figura J)
- ▲ **No** saque la jeringa precargada de Zinbryta del lugar de inyección hasta que haya entrado el émbolo hasta el fondo.



Figura J

Paso 7: Saque la jeringa precargada del lugar de inyección

- Saque la aguja en línea recta. (Ver Figura K)
- ▲ **Advertencia - no** vuelva a poner el protector de la aguja en la jeringa precargada de Zinbryta. Podría pincharse con la aguja.
- ▲ **No** vuelva a usar la jeringa precargada de Zinbryta.



Figura K

Después de la inyección

Paso 8: Eliminación de la jeringa precargada de Zinbryta utilizada

- Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero sobre la forma correcta de eliminar la jeringa utilizada.

Paso 9: Cuidados del lugar de inyección

- En caso necesario, póngase la gasa, la venda adhesiva o la tirita en el lugar de inyección.

Advertencias generales

- ▲ **No** reutilice Zinbryta jeringa precargada.
- ▲ **No** comparta Zinbryta jeringa precargada.
- **Mantener Zinbryta jeringa precargada y todos los medicamentos fuera de la vista y del alcance de los niños.**

Conservación

- Se recomienda conservar en nevera a una temperatura controlada entre 2°C y 8°C en el embalaje original cerrado para protegerlo de la luz.
- En caso necesario, se puede conservar Zinbryta en el embalaje original cerrado fuera de la nevera a una temperatura de hasta 30°C durante un periodo de hasta 30 días.
- ▲ **No** vuelva a meter Zinbryta jeringa precargada en la nevera después de haber alcanzado la temperatura ambiente.
- ▲ **No congelar** ni exponer a temperaturas altas.

7. Instrucciones para inyectar Zinbryta

Advertencia - no retire el tapón hasta que esté preparado para inyectar.

Lea las instrucciones antes de comenzar a usar Zinbryta y cada vez que obtenga una nueva receta. Puede haber información nueva. Esta información no sustituye la conversación con su médico o enfermero sobre su condición médica o su tratamiento.

Nota:

- **Antes de usar la pluma por primera vez**, su médico o enfermero debe enseñarle a usted o a su cuidador cómo preparar e inyectar la pluma.
- La pluma sirve únicamente para el uso por debajo de la piel (vía subcutánea).
- Cada pluma se puede usar una sola vez.
- **No comparta** la pluma con ninguna otra persona para evitar el contagio de infecciones.
- **No use más de una** pluma al mes.
- **No utilice** la pluma si se ha caído o presenta daños visibles.

Materiales necesarios para la inyección con la pluma de Zinbryta:

- 1 pluma de Zinbryta de 150 mg (ver Figura A)

Antes del uso – Partes de la pluma de Zinbryta (ver Figura A):

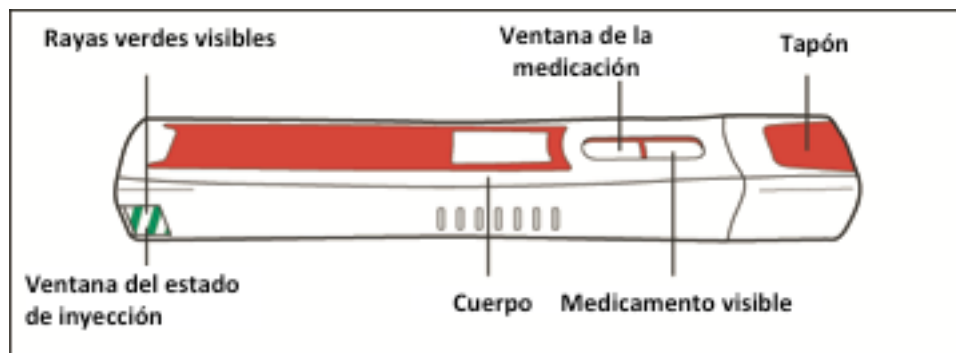


Figura A

Advertencia - no retire el tapón hasta que esté preparado para inyectar. Sin retirar el tapón, no vuelva a poner el tapón en la pluma. La colocación del tapón podría bloquear la pluma.

Materiales adicionales no incluidos en el envase (ver Figura B):



Figura B

Preparación para la inyección

Paso 1: Saque la pluma de la nevera

a. Saque la pluma de la caja que está en la nevera, 30 minutos antes de administrar la inyección para permitir que alcance la temperatura ambiente.

⚠ No utilice fuentes de calor externas, como agua caliente, para calentar la pluma.

Paso 2: Reúna los materiales y lávese las manos

a. Para la preparación, utilice una superficie plana, limpia y bien iluminada, por ejemplo una mesa, y reúna todos los materiales necesarios para administrarse o que le administren una inyección.

b. Láve las manos con agua y jabón.

Paso 3: Compruebe la pluma de Zinbryta (Figura C)

- Compruebe la ventana del estado de inyección. Debe ver rayas verdes.
- Compruebe la fecha de caducidad.
- Compruebe la ventana de la medicación y asegúrese de que el medicamento de Zinbryta es incoloro o ligeramente amarillo.

⚠ No utilice la pluma si:

- No ve las rayas verdes en la ventana del estado de inyección.
- Ha caducado.
- El líquido está turbio o tiene partículas en suspensión.

Nota: Puede que vea burbujas de aire en la ventana de la medicación. Esto es normal y no afecta a su dosis.

⚠ No utilice la pluma si se ha caído o presenta daños visibles.

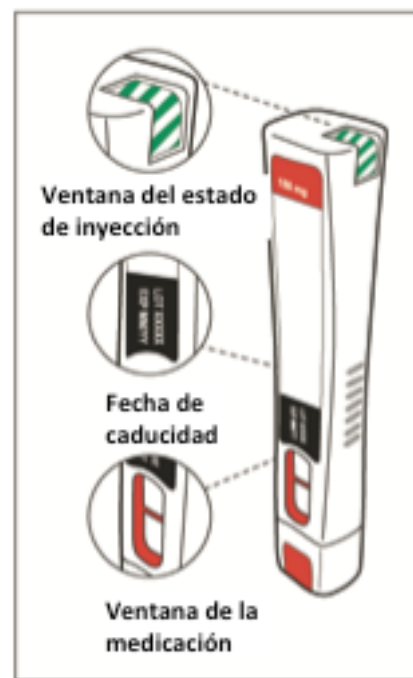


Figura C

Paso 4: Elija y limpie el lugar de inyección

- Elija un lugar de inyección en el muslo, el abdomen o la parte posterior del brazo (ver las zonas resaltadas en la Figura D).
 - Si le resulta demasiado difícil alcanzar algunas zonas, dígaselo al cuidador que haya sido entrenado para ayudarle.

⚠ No inyecte en una zona del cuerpo con la piel irritada, enrojecida, con hematoma, tatuada, infectada o cicatrizada.

⚠ No inyecte directamente en el ombligo.

- Limpie la piel con una toallita humedecida en alcohol.

⚠ **Nota:** No toque ni sople esta zona antes de administrar la inyección.

- Deje que se seque el lugar de inyección antes de inyectar la dosis.

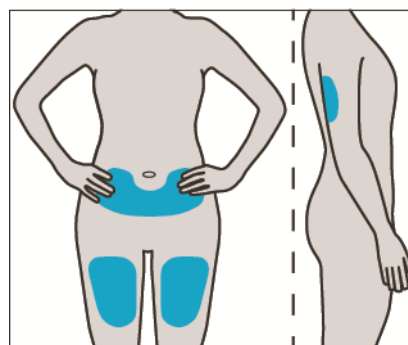


Figura D

Administración de la inyección

Paso 5: Retire el tapón de la pluma de Zinbryta

a. Tire del tapón de la pluma en línea recta para quitarlo y déjelo a un lado (ver Figura E). Su pluma está ya preparada para inyectar.

⚠️ **¡Advertencia!** - no toque, limpie ni manipule el protector de la aguja. Se puede pinchar con la aguja o bloquear la pluma.

⚠️ **No vuelva a poner el tapón en la pluma.** Podría bloquear la pluma.

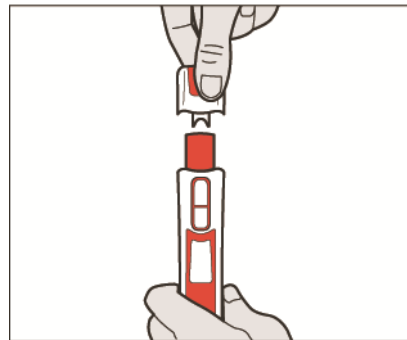


Figura E

Paso 6: Administrar la inyección

a. Sujete la pluma sobre el lugar de inyección elegido. Asegúrese de que ve las rayas verdes en la ventana del estado de inyección (ver Figura F).

- Sujete la pluma en un ángulo de 90° con respecto al lugar de inyección.

Nota: No apoye la pluma en el lugar de inyección hasta que esté preparado para inyectar. Puede bloquear, de forma accidental, la pluma.

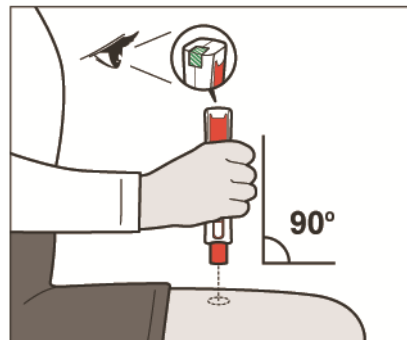


Figura F

b. Presione con firmeza y mantenga presionada la pluma sobre el lugar de inyección. Oirá que comienzan los “clics”. Esto indica que se está inyectando el medicamento (ver Figura G).



Figura G

c. Continúe presionando con firmeza la pluma sobre el lugar de inyección hasta que dejen de sonar los “clics” (ver Figura H).

⚠️ **No levante** la pluma del lugar de inyección hasta que dejen de sonar los “clics” y vea las marcas de verificación verdes en la ventana del estado de inyección.

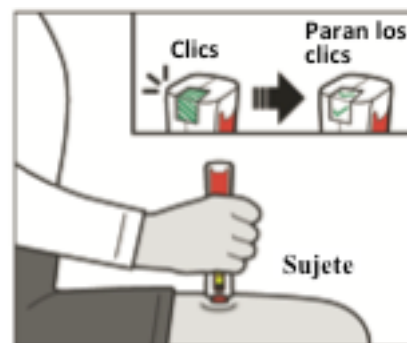


Figura H

⚠️ **¡Advertencia!** - Si no oye los “clics” o no

ve las **marcas de verificación verdes** en la ventana del estado de inyección después de intentar inyectarse, la pluma se puede haber bloqueado y puede que no se haya administrado la inyección. En este caso, se debe **poner en contacto con su médico, enfermero o farmacéutico.**

Paso 7: Retire la pluma de Zinbryta del lugar de inyección

a. Cuando dejen de sonar los “clics”, levante la pluma del lugar de inyección. El protector de la aguja se extenderá para cubrir la aguja y se bloqueará (ver Figura I).

- Si observa sangre en el lugar de inyección, elimínela con la gasa y póngase una venda adhesiva o tiritita

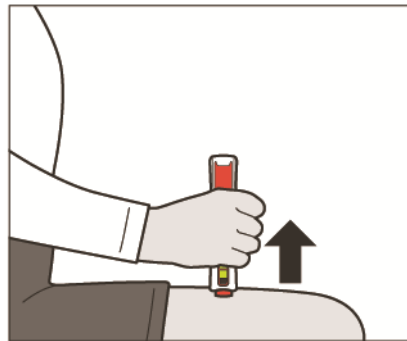


Figura I

Paso 8: Compruebe que ha recibido la dosis completa de Zinbryta (ver Figura J)

a. Compruebe la ventana del estado de inyección. Debe ver las marcas de verificación verdes.

b. Compruebe la ventana de la medicación. Debe ver un émbolo amarillo.



Figura J

Después de la inyección

Después del uso – Partes de la pluma de Zinbryta (ver Figura K):

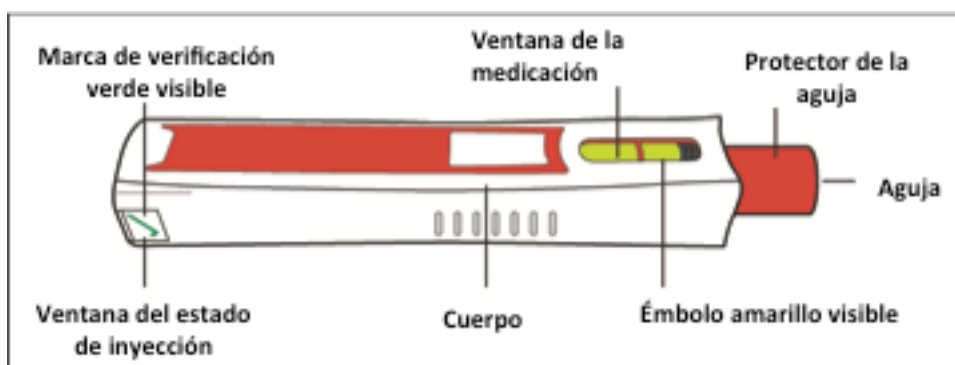


Figura K

Nota: Una vez retirada la pluma del lugar de inyección, el protector de la aguja se bloqueará para proteger frente a lesiones por pinchazo con la aguja. **No vuelva a poner el tapón en la pluma.**

Paso 9: Eliminación de la pluma de Zinbryta utilizada

- Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero sobre la forma correcta de eliminar la pluma utilizada.
- ▲ **No vuelva a poner el tapón en la pluma.**

Paso 10: Cuidados del lugar de inyección

- En caso necesario, póngase la gasa, la venda adhesiva o la tiritita en el lugar de inyección.

Conservación

- Se recomienda conservar en nevera a una temperatura controlada entre 2°C y 8°C en el embalaje original cerrado para protegerlo de la luz.
- En caso necesario, se puede conservar Zinbryta en el embalaje original cerrado fuera de la nevera a una temperatura de hasta 30°C durante un periodo de hasta 30 días.
- ▲ **No vuelva a meter Zinbryta pluma precargada en la nevera después de haber alcanzado la temperatura ambiente.**
- ▲ **No congelar ni exponer a temperaturas altas.**
- **Mantener Zinbryta pluma precargada y todos los medicamentos fuera de la vista y del alcance de los niños.**