

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Zinbryta 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Zinbryta 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg daklizumaba u 1 ml otopine za injekciju.

Jedna napunjena brizgalica sadrži napunjenu štrcaljku koja sadrži 150 mg daklizumaba u 1 ml otopine za injekciju.

Daklizumab je proizveden tehnologijom rekombinantne DNK u staničnoj liniji sisavaca (NS0).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bezbojna do blago žuta, bistra do blago opalescentna tekućina s pH 6.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Zinbryta je indicirana za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim oblicima multiple skleroze (RMS) koji su imali nezadovoljavajući odgovor na najmanje dvije terapije koje modificiraju tijek bolesti te za koje je liječenje nekom drugom terapijom koja modificira tijek bolesti kontraindicirano ili iz drugih razloga neprikladno (vidjeti dio 4.4).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju multiple skleroze.

#### Doziranje

Preporučena doza Zinbryte je 150 mg koja se daje supkutanom injekcijom jedanput na mjesec.

Ako je doza propuštena i nisu još prošla 2 tjedna od propuštene doze, bolesnike treba uputiti da bez odgađanja injiciraju propuštenu dozu čim se sjete, a zatim nastave s izvornim mjesečnim rasporedom doziranja.

Ako je doza propuštena i prošlo je više od 2 tjedna od propuštene doze, bolesnici trebaju preskočiti propuštenu dozu, pričekati njihovu sljedeću dozu, a zatim nastaviti s izvornim mjesečnim rasporedom doziranja.

Kako bi se nadoknadila propuštena doza, odjednom se smije primijeniti samo jedna doza.

## Posebne populacije

### *Starija populacija*

U kliničkim ispitivanjima s daklizumabom bila je ograničena izloženost u bolesnika starijih od 55 godina. Nije utvrđeno odgovaraju li ti bolesnici drugačije u usporedbi s mlađim bolesnicima.

### *Oštećenje bubrega*

Daklizumab nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem bubrega. Budući da izlučivanje putem bubrega nije glavni put eliminacije, ne smatra se potrebnim prilagoditi dozu (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje jetre*

Daklizumab nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem jetre. Zinbryta je kontraindicirana u bolesnika s postojećim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost Zinbryte u djece i adolescenta u dobi ispod 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

## Način primjene

Zinbryta je namijenjena za supkutanu primjenu.

Preporučuje se obučiti bolesnike odgovarajućoj metodi za samostalno davanje supkutane injekcije pomoću napunjene štrcaljke/napunjene brizgalice. Uobičajena mjesta supkutane injekcije su bedro, trbuh i stražnji dio nadlaktice.

Zinbryta se isporučuje s već pričvršćenom iglom. Napunjena štrcaljka/napunjena brizgalica sadrži samo jednu dozu i mora se baciti nakon upotrebe.

### *Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka*

Jednom kad se izvadi iz hladnjaka, Zinbrytu treba ostaviti (oko 30 minuta) da se ugrije do sobne temperature (20°C-30°C) prije primjene injekcije. Za zagrijavanje Zinbryte ne smiju se koristiti vanjski izvori topline, kao što je vruća voda.

Ovaj lijek se ne smije koristiti ako:

- je štrcaljka/brizgalica napuknuta ili slomljena
- je otopina zamućena ili možete vidjeti da u njoj plutaju čestice
- je otopina bilo koje druge boje osim bezbojne do blago žute
- je brizgalica pala ili je vidljivo oštećena.

## **4.3 Kontraindikacije**

Zinbryta je kontraindicirana u bolesnika s anamnezom teške preosjetljivosti (npr. anafilaksija ili anafilaktoidna reakcija) na daklizumab ili na neku od pomoćnih tvari (vidjeti dio 6.1).

Postojeća bolest jetre ili oštećenje jetre (vidjeti dio 4.4).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Oštećenje jetre

Zbog rizika od oštećenja jetre primjena Zinbryte je ograničena (vidjeti dio 4.1).

U bolesnika liječenih Zinbrytom zabilježeno je ozbiljno oštećenje jetre, uključujući povišenja serumskih transaminaza te slučajeve autoimunog hepatitisa i fulminantnog zatajenja jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Ti su slučajevi zabilježeni ubrzo nakon započetog liječenja u bolesnika koji su primali ponavljane cikluse terapije i nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja.

Prije početka liječenja Zinbrytom potrebno je odrediti razine serumskih transaminaza (ALT i AST) i ukupnog bilirubina, a bolesnike testirati na hepatitis B (HBV) i C (HCV). Ne preporučuje se započeti liječenje u bolesnika s vrijednostima ALT ili AST  $\geq 2$  puta iznad gornje granice normale (GGN), a liječenje je kontraindicirano u bolesnika s postojećim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3). Bolesnicima s pozitivnim testom na infekciju virusima hepatitisa B ili C preporučuje se savjetovanje s liječnikom specijalistom za liječenje HBV-a ili HCV-a. Ne preporučuje se započeti liječenje u bolesnika s istodobnim autoimunim bolestima u anamnezi osim multiple skleroze.

Tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon zadnje doze Zinbryte, u bolesnika treba pratiti razine serumskih transaminaza i ukupnog bilirubina najmanje jednom mjesečno, i to što bliže prije svake primjene lijeka, a češće ako je klinički indicirano. Prekid liječenja preporučuje se u bolesnika u kojih vrijednost ALT ili AST dosegne  $>3$  puta GGN bez obzira na razine bilirubina.

Bolesnike treba upoznati s rizikom od oštećenja jetre i potrebom za periodičnim praćenjem te upozoriti na znakove ili simptome koji ukazuju na disfunkciju jetre. Ako bolesnik razvije kliničke znakove ili simptome koji upućuju na disfunkciju jetre (npr. neobjašnjiva mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, umor, anoreksija, ili žutica i/ili tamni urin), preporučuje se odmah izmjeriti serumske transaminaze, prekinuti liječenje Zinbrytom i bolesnika bez odlaganja uputiti hepatologu.

Prekid liječenja treba razmotriti ako nije postignut odgovarajući odgovor ili ako se bolesnik ne pridržava zakazanih pretraga u sklopu traženog praćenja rada jetre.

Potreban je oprez kada se istodobno uz lijek Zinbryta primjenjuju lijekovi poznatog hepatotoksičnog potencijala, uključujući bezreceptne lijekove i biljne pripravke (vidjeti dio 4.5).

Detalji koji se odnose na Vodič za liječnike o zbrinjavanju rizika za jetru i Karticu za bolesnika, koje se preporučuje poznavati uz uporabu ovog lijeka, nalaze se u nastavku u dijelu „Smjernice za edukaciju“.

#### Smjernice za edukaciju

Svi liječnici koji namjeravaju propisivati Zinbrytu moraju dobro poznavati Vodič za liječnike o zbrinjavanju rizika za jetru za ovaj lijek.

Liječnici moraju upoznati bolesnike s rizikom od oštećenja jetre i dati im Karticu za bolesnika.

Kartica obavještava bolesnika o riziku od ozbiljnog oštećenja jetre i mogućim simptomima, kako bi znao u kojoj se situaciji treba pravodobno obratiti zdravstvenom radniku. Osim toga, Kartica objašnjava potrebu za praćenjem funkcije jetre i poučava bolesnika o važnosti pridržavanja provođenja mjesečnih krvnih testova.

#### Kožne reakcije

Pri liječenju Zinbrytom zabilježene su kožne reakcije, od kojih i neke ozbiljne (npr. ekfolijativni osip ili dermatitis, toksična kožna erupcija). Kožne reakcije općenito su se povukle sa standardnom skrbi, uključujući liječenje topikalnim ili sistemskim steroidima. Ako bolesnik razvije difuzni ili visoko upalni osip, može biti potrebno upućivanje dermatologu i trajni prekid liječenja Zinbrytom (vidjeti dio 4.8).

#### Depresija

Zinbrytu treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s prethodnim ili trenutnim depresivnim poremećajima. Bolesnike liječene Zinbrytom treba savjetovati da odmah prijave liječniku propisivaču bilo kakve simptome nove ili pogoršane depresije i/ili suicidalne ideje. Ako bolesnik razvije tešku depresiju i/ili suicidalne ideje, treba uzeti u obzir trajni prekid primjene Zinbryte (vidjeti dio 4.8).

#### Infekcije

Pri liječenju Zinbrytom prijavljene su infekcije od kojih su neke ozbiljne (npr. upala pluća i bronhitis). Ako dođe do ozbiljnih infekcija, može biti potreban prekid liječenja Zinbrytom dok se infekcija ne riješi.

U bolesnika liječenih Zinbrytom zabilježene su tuberkulozne infekcije. U bolesnika koji su imali tuberkulozu ili koji žive u endemskim područjima bolesti, prije početka liječenja treba provesti probir na aktivnu tuberkulozu, a bolesnike treba nadzirati tijekom liječenja.

U bolesnika s teškom aktivnom infekcijom, treba uzeti u obzir odgodu početka liječenja Zinbrytom (vidjeti dio 4.8).

Zinbryta nije ispitivana u bolesnika sa sindromima imunodeficijencije.

#### Autoimuna hemolitična anemija

Autoimuna hemolitična anemija zabilježena je u bolesnika liječenih Zinbrytom, a povukla se uz standardno liječenje i prestanak primjene Zinbryte.

Ako bolesnik razvije znakove ili simptome autoimune hemolitične anemije (npr. bljedilo, umor, tamni urin, žuticu, nedostatak zraka), razmislite o tome da bolesnika uputite specijalistu i prekinete liječenje Zinbrytom (vidjeti dio 4.8).

#### Poremećaji probavnog sustava

Pri liječenju Zinbrytom prijavljen je kolitis. Kolitis se poboljšao nakon prekida liječenja Zinbrytom i primjene standardnog liječenja. Savjetuje se upućivanje bolesnika koji razviju simptome kolitisa (npr. bol u abdomenu, vrućicu, dugotrajni proljev) specijalistu (vidjeti dio 4.8).

#### Limfopenija

Limfopenija opažena tijekom kliničkih ispitivanja Zinbryte bila je uglavnom blaga do umjerena ( $\geq 500/\text{mm}^3$ ). Trajna teška limfopenija ( $< 500/\text{mm}^3$ ) nije bila opažena u kliničkim ispitivanjima Zinbryte. Međutim, kao mjera opreza, preporučuje se praćenje kompletne krvne slike svaka 3 mjeseca.

Nije ustanovljen rizik od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezan s liječenjem Zinbrytom.

#### Razmatranja vezana uz pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 0,14 mmola natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija i mogu ga koristiti bolesnici na dijeti s ograničenim unosom natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ne očekuje se metabolizam Zinbryte putem jetrenih enzima niti eliminacija putem bubrega. Ograničeni su podaci o primjeni Zinbryte istodobno sa simptomatskim terapijama multiple skleroze.

#### Oštećenje jetre

U bolesnika koji su primjenjivali Zinbrytu s drugim hepatotoksičnim lijekovima zabilježeni su slučajevi oštećenja jetre, iako uloga tih lijekova nije jasna. Preporučuje se oprez kada se lijekovi poznatog hepatotoksičnog potencijala, uključujući bezreceptne lijekove i biljne pripravke, primjenjuju istodobno s lijekom Zinbryta (vidjeti dio 4.4).

#### Imunizacija

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima za vrijeme liječenja Zinbrytom nije ispitana. Cijepljenje živim cjepivom ne savjetuje se tijekom liječenja i do 4 mjeseca nakon prestanka.

U kliničkom ispitivanju, bolesnici (n = 90) na dugotrajnom liječenju Zinbrytom razvili su odgovarajuće imunološke odgovore na inaktivirano trovalentno cjepivo protiv sezonske gripe. Veličina imunološkog odgovora na cjepivo protiv sezonske gripe i udio bolesnika sa serokonverzijom

i serozaštitom bili su u skladu s onima zabilježenima kod populacije zdravih dobrovoljaca. Bolesnici liječeni Zinbrytom mogu primiti neživa cjepiva.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Podaci o primjeni Zinbryte kod trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Zinbryta se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

##### Dojenje

Dostupni toksikološki podaci u makaki majmuna u laktaciji pokazali su izlučivanje daklizumaba u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuje li se Zinbryta u ljudsko mlijeko. Iako se ljudski IgG izlučuje u ljudsko mlijeko, objavljeni podaci pokazuju da protutijela iz majčinog mlijeka ne ulaze u cirkulaciju novorođenčeta i dojenčeta u znatnim količinama. Rizik za novorođenčad/ dojenčad ne može se isključiti.

Ako žena želi dojiti tijekom liječenja Zinbrytom, treba razmotriti korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

##### Plodnost

Prema ocjeni indeksa plodnosti u ispitivanjima na životinjama nije pronađen učinak na mušku ili žensku plodnost (vidjeti dio 5.3). Nema podataka o učincima Zinbryte na ljudsku plodnost.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Zinbryta ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

U placebom kontroliranom ispitivanju (ispitivanje SELECT), 417 bolesnika je primalo Zinbrytu do 1 godine (150 mg, n=208; 300 mg, n=209; svaka 4 tjedna). U aktivno kontroliranom ispitivanju (ispitivanje DECIDE), 919 bolesnika je primalo Zinbrytu (150 mg, svaka 4 tjedna) i 922 bolesnika je primalo interferon beta-1a intramuskularno (30 mikrograma tjedno) najmanje 2 godine, a najviše 3 godine.

Najčešće prijavljene nuspojave koje vode do trajnog prekida liječenja u bolesnika liječenih Zinbrytom bile su jetrene nuspojave, uključujući povišenje razine serumskih transaminaza (5%), te kožne reakcije (4%) (vidjeti dio 4.4).

Najčešće nuspojave prijavljene pri liječenju Zinbrytom bile su osip, povišene razine alanin aminotransferaze (ALT), depresija, nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih putova, gripa, orofaringealna bol i limfadenopatija.

##### Tablični popis nuspojava

Nuspojave su prikazane kao MedDRA-ini preporučeni pojmovi prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava po učestalosti i incidenciji. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Incidencija nuspojava izražena je prema sljedećim kategorijama:

- vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

- vrlo rijetko (<1/10 000)
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave prijavljene za Zinbrytu od 150 mg

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	Infekcija gornjih dišnih putova†	Vrlo često
	Nazofaringitis†	Vrlo često
	Pneumonija	Često
	Infekcija dišnih putova	Često
	Bronhitis	Često
	Virusne infekcije	Često
	Gripa†	Često
	Laringitis	Često
	Tonzilitis†	Često
	Faringitis	Često
	Folikulitis	Često
	Rinitis*	Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Limfadenopatija†	Često
	Limfadenitis	Često
	Anemija*	Često
	Autoimuna hemolitična anemija	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	Depresija*	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Orofaringealna bol†	Često
Poremećaji probavnog sustava	Dijareja	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Dermatitis	Često
	Alergijski dermatitis	Često
	Ekcem†	Često
	Psorijaza	Često
	Seboroični dermatitis†	Često
	Eksfolijacija kože	Često
	Osip*†	Često
	Makulopapularni osip	Često
	Akne†	Često
	Eritem	Često
	Pruritus	Često
	Suha koža	Često
	Eksfolijativni osip	Manje često
	Toksična kožna erupcija	Manje često
	Numularni ekcem	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija*	Često
Poremećaji jetre i žuči	Povišene transaminaze	Vrlo često
	Autoimuni hepatitis	Manje često
	Fulminantni hepatitis	Nepoznato
Pretrage	Abnormalni test funkcije jetre	Vrlo često
	Smanjen broj limfocita	Često

\* Opaženo s incidencijom  $\geq 2\%$  višom nego s placebom

† Opaženo s incidencijom  $\geq 2\%$  višom nego s interferonom beta-1a (intramuskularno)

## Opis izdvojenih nuspojava

### Oštećenje jetre

U bolesnika liječenih Zinbrytom pojavila su se ozbiljna oštećenja jetre uključujući slučajeve autoimunog hepatitisa i fulminantnog zatajenja jetre sa smrtnim ishodom. Ozbiljne reakcije, uključujući autoimuni hepatitis, hepatitis i žuticu, opažene su u kliničkim ispitivanjima u 1,7% bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima povišenja razina serumskih transaminaza pojavila su se u bilo kojem trenutku tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon zadnje doze Zinbryte. U većine bolesnika povišenja su bila blaga, do 3 x GGN ili manje, i nestala su spontano. Povećana incidencija povišenja razine vrijednosti ALT ili AST prijavljena je češće u bolesnika liječenih Zinbrytom u usporedbi s placebom ili interferonom beta-1a (intramuskularno). Incidencija prekida liječenja zbog jetrenih poremećaja povezanih s lijekom iznosila je 5% u bolesnika liječenih Zinbrytom i 4% u bolesnika liječenih interferonom beta-1a (intramuskularno).

Tablica 2. Kumulativna incidencija porasta vršnih vrijednosti ALT ili AST (na temelju laboratorijskih podataka) opažena u kliničkim ispitivanjima

	Daklizumab 150 mg (N=1943)	Interferon beta-1a (N=922)	Placebo (N=204)
Ukupna izloženost (ispitanik-godina)	7011	1884	210
≥ 3 x GGN	13,6%	8,5%	3,4%
> 5 x GGN	9,0%	3,4%	0,5%
> 10 x GGN	4,3%	1,3%	0,0%
> 20 x GGN	1,4%	0,4%	0,0%
AST ili ALT ≥ 3 x GGN i ukupni bilirubin ≥ x 2 GGN	0,77%	0,1%	0,5%

### Kožne reakcije

U kliničkim ispitivanjima Zinbryta je povećala incidenciju kožnih reakcija [18% naspram 13% (placebo); 37% naspram 19% (interferon beta-1a (intramuskularno))] i ozbiljnih kožnih reakcija [<1% naspram 0% (placebo); 2% naspram <1% (interferon beta-1a (intramuskularno))] u usporedbi s placebom i interferonom beta-1a (intramuskularno).

Najčešće kožne reakcije bile su osip, dermatitis i ekcem. Većina bolesnika imala je kožne reakcije koje su bile blage ili umjerene težine. Prekid liječenja zbog kožnih reakcija u bolesnika liječenih Zinbrytom bio je 4%.

### Depresija

U kliničkim ispitivanjima Zinbryta je povećala incidenciju depresije [5% naspram 1% (placebo); 8% naspram 6% (interferon beta-1a (intramuskularno))]; incidencija ozbiljnih nuspojava depresije bila je <1% sa Zinbrytom.

### Infekcije

U kliničkim ispitivanjima Zinbryta je povećala incidenciju infekcija [50% naspram 44% (placebo) i 65% naspram 57% (interferon beta-1a (intramuskularno))] i ozbiljnih infekcija [3% naspram 0% (placebo); 4% naspram 2% (interferon beta-1a (intramuskularno))] u usporedbi s placebom i interferonom beta-1a (intramuskularno). Najčešće vrste infekcija bile su infekcije gornjih dišnih putova i virusne infekcije. Medijan trajanja bio je sličan između skupina liječenja. Stopa infekcija i ozbiljnih infekcija nije se povećavala s vremenom. Većina bolesnika s infekcijama nastavila je liječenje Zinbrytom. Prekid liječenja Zinbrytom zbog infekcija bio je <1%.



### Autoimuna hemolitična anemija

Autoimuna hemolitična anemija zabilježena je u kliničkim ispitivanjima u < 1% bolesnika liječenih Zinbrytom.

### Poremećaji probavnog sustava

U kliničkim ispitivanjima zabilježena je povećana incidencija ozbiljnog kolitisa (<1%) u bolesnika liječenih Zinbrytom.

### Limfadenopatija

U kliničkim ispitivanjima Zinbryta je povećala incidenciju limfadenopatije, uz nastup koji se pojavljivao tijekom cijelog razdoblja liječenja. Prekid liječenja zbog limfadenopatije u bolesnika liječenih Zinbrytom bio je <1%. Većina bolesnika s limfadenopatijom nastavila je liječenje Zinbrytom, a većina slučajeva riješila se u roku od 3 mjeseca.

### Imunogenost

U ispitivanju DECIDE (vidjeti dio 5.1), bolesnici su testirani na protutijela na lijek (daklizumab) u 4. tjednu i otprilike svaka 3 mjeseca nakon toga. Nastajanje protutijela na lijek i neutralizirajućih protutijela tijekom liječenja zabilježeno je u 19% (175/913) odnosno 8% (71/913) bolesnika u ispitivanju. Većina odgovora s protutijelima na lijek nastalima liječenjem bila je prolazna (12% [110/913]), a preostala manjina (7% [65/913]) bila je trajna. Među bolesnicima koje se moglo ocijeniti, većina odgovora s neutralizirajućim protutijelima nastalima liječenjem bila je prolazna (6% [56 od 913]) a 2% bolesnika (15 od 913) imalo je trajni odgovor. Odgovori s protutijelima na lijek i neutralizirajućim protutijelima nastalima liječenjem uglavnom su se pojavili tijekom prve godine liječenja i njihova učestalost se smanjila sa nastavkom liječenja Zinbrytom.

U bolesnika s neutralizirajućim protutijelima, klirens daklizumaba bio je povišen u prosjeku za 19% (vidjeti dio 5.2). Nije bilo vidljive korelacije između razvoja protutijela na lijek ili neutralizirajućih protutijela i kliničkog odgovora, nuspojava ili farmakodinamičkog profila daklizumaba.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Prijavljeno iskustvo s predoziranjem je ograničeno. Sigurnost primjene doza iznad 300 mg primijenjenih supkutano i 400 mg intravenski nije procijenjena. Doze do te razine se dobro podnose bez ikakvih dokaza akutne toksičnosti. Očekuje se da će potencijalne nuspojave iznad te razine biti u skladu sa sigurnosnim profilom za daklizumab u bolesnika s MS-om.

### Liječenje

U slučaju predoziranja, bolesnicima može biti potrebna liječnička pomoć te je potrebno primijeniti odgovarajuće suportivno liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC01

## Mehanizam djelovanja

Daklizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo koje se veže na CD25 (IL-2R $\alpha$ ), te sprječava vezanje IL-2 na CD25. Daklizumab modulira signaliziranje IL-2 blokiranjem signaliziranja putem receptora visokog afiniteta za IL-2 ovisnog o CD25, što dovodi do viših razina IL-2 na raspolaganju za signaliziranje putem receptora intermedijarnog afiniteta za IL-2. Ključni učinci ove modulacije signalnog puta IL-2 potencijalno povezani s terapijskim učincima daklizumaba u multiploj sklerozi uključuju selektivni antagonizam odgovora aktiviranih T-stanica i ekspanziju imunoregulatornih CD56<sup>bright</sup> stanica prirodnih ubojica (NK), za koje je pokazano da selektivno smanjuju broj aktiviranih T-stanica. Smatra se da ovi imunomodulirajući učinci daklizumaba zajedno smanjuju patologiju SŽS-a u MS-u te time smanjuju pojavu relapsa i napredovanja onesposobljenosti.

## Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima, farmakodinamički učinci Zinbryte 150 mg primijenjene supkutano svaka 4 tjedna bili su u skladu s modulacijom IL-2 signaliziranja kao što pokazuje brzo i održano zasićenje ciljnih CD25 receptora na cirkulirajućim T-stanicama i održano, približno dvostruko povišenje serumske koncentracije IL-2. Osim toga, porast broja CD56<sup>bright</sup> NK stanica i smanjenje broja regulacijskih T-stanica (definiranih kao CD4<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>FoxP3<sup>+</sup>T-stanice) uočeni su unutar 2 tjedna nakon prve doze, s održanim peterostrukim povećanjem broja CD56<sup>bright</sup> NK stanica iznad početne vrijednosti i približnim smanjenjem od 60% u broju regulacijskih T-stanica u fazi liječenja, uz povratak na početne vrijednosti približno 20-24 tjedna nakon zadnje doze. Tijekom liječenja Zinbrytom, srednji broj stanica za glavne imunološke podskupine (T, B, i NK stanice) ostao je unutar normalnih raspona; ukupni broj limfocita, T i B stanica smanjio su se u prosjeku  $\leq 10\%$  od početne vrijednosti tijekom prve godine liječenja. Ukupni broj limfocita vratio se na početne razine približno 8-12-tjedana nakon zadnje doze Zinbryte (150 mg). Ukupni broj limfocita  $< 0,8 \times 10^9$  stanica/L ([Zajednički kriteriji terminologije za nuspojave (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE)] 2. stupnja; pri najmanje jednom mjerenju) zabilježen je u 4% bolesnika kojima je davan placebo i 5% bolesnika liječenih Zinbrytom u ispitivanju SELECT te u 9% bolesnika liječenih interferonom beta-1a (intramuskularno) i 8% bolesnika liječenih Zinbrytom u ispitivanju DECIDE. Ukupni broj NK stanica povećao se približno 1,5 puta, kao rezultat promjene u broju CD56<sup>bright</sup> NK stanica.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost Zinbryte dokazana je u dva ispitivanja (SELECT i DECIDE) u bolesnika s relapsnim oblikom multiple skleroze (RMS). SELECT je bilo dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje sa Zinbrytom od 150 mg (n = 208) ili 300 mg (n = 209) u odnosu na placebo (n = 204) primijenjene svaka 4 tjedna tijekom 52 tjedana. DECIDE je bilo dvostruko slijepo, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje usporednih skupina sa Zinbrytom od 150 mg svaka 4 tjedna (n = 919) u odnosu na interferon beta-1a (intramuskularno) 30 mikrograma tjedno (n = 922), u trajanju od najmanje 2 do maksimalno 3 godine (96 do 144 tjedna). Dizajn ispitivanja i početne značajke prikazane su u tablici 3.

Tablica 3: Dizajn ispitivanja i početne značajke ispitivanja SELECT i DECIDE

Naziv ispitivanja	SELECT	DECIDE
<b>Dizajn ispitivanja</b>		
Liječenje	52 tjedna	96 do 144 tjedna
Povijest bolesti	Bolesnici s RMS-om, najmanje 1 relapsom (klinički i/ili MR) tijekom godine prije randomizacije, a imali su EDSS (engl. Expanded Disability Status Scale) ocjenu između 0,0-5,0. Za DECIDE su bila potrebna barem 2 relapsa (od kojih je jedan bio klinički relaps) u prethodne 3 godine.	
<b>Početne značajke</b>		
Srednja vrijednost dobi (godine)	35,7	36,3
Srednja vrijednost trajanja bolesti	4,1	4,2

(godine)		
Srednja vrijednost broja relapsa unutar 12 mjeseci prije ispitivanja	1,4	1,6
Medijan EDSS ocjene	2,5	2,0
Postotak s EDSS $\geq$ 3,5	36%	30%
Postotak s $\geq$ 1 Gd imbibiranih lezija (srednja vrijednost)	44% (1,8)	46% (2,1)
Postotak $\geq$ 2 relapsa u godini prije ispitivanja	31%	46%
Postotak prethodne upotrebe terapije koja modificira tijek bolesti (%)	20%	41%

Rezultati ispitivanja SELECT prikazani su u tablici 4. Liječenje Zinbrytom od 150 mg svaka 4 tjedna u odnosu na placebo značajno je smanjilo godišnju stopu relapsa i rizik od relapsa u usporedbi s placebo. Osim toga, u bolesnika liječenih Zinbrytom došlo je do statistički značajnog učinka na potvrđenu progresiju onesposobljenosti tijekom 24 tjedna s omjerom hazarda od 0,24 [95% CI: 0,09, 0,63]. Doza od 300 mg nije pružila dodatnu korist u odnosu na dozu od 150 mg.

Tablica 4: Klinički i MR rezultati ispitivanja SELECT (u 52. tjednu)

	Placebo	Zinbryta 150 mg	p-vrijednost
<b>Klinički ishodi</b>			
Broj bolesnika	196	201	
Godišnja stopa relapsa	0,458	0,211	
Omjer stopa [95% CI]		0,461 [0,318, 0,668]	p<0,0001
Postotak bolesnika bez relapsa	64%	81%	
Omjer hazarda* [95% CI]		0,45 [0,30, 0,67]	p<0,0001
Postotak s potvrđenom progresijom onesposobljenosti tijekom 24 tjedna	11%	2,6%	
Omjer hazarda [95% CI]		0,24 [0,09, 0,63]	p=0,0037
Postotak s potvrđenom progresijom onesposobljenosti tijekom 12 tjedana	13%	6%	
Omjer hazarda [95% CI]		0,43 [0,21, 0,88]	p=0,0211
Srednja vrijednost promjene u fizičkoj ocjeni MSIS-29	pogoršanje od 3,0 boda	poboljšanje od 1,0 bod	p=0,0008
<b>MR ishodi<sup>#</sup></b>			
Srednji broj novih ili novoprogredirajućih hiperintenzivnih lezija na T2-mjerenju snimci	8,13	2,4	
Srednji omjer lezija [95% CI]		0,30 [0,22, 0,40]	p<0,0001
Srednji broj novih lezija imbibiranih gadolinijem na T1-mjerenju snimci	4,79	1,46	

između 8 i 24 tjedana (na mjesečnom MR snimanju)			
Srednji omjer lezija [95% CI]		0,31 [0,20, 0,48]	p<0,0001

\*Omjer hazarda za rizik od relapsa

# Analiza MR koristila je skup podataka koji su se mogli ocijeniti za svaki ishod; T1 pojačane gadolinijem: MR intenzivna populacija

Tablica 5 i slike 1-2 prikazuju rezultate ispitivanja DECIDE. Zinbryta je značajno smanjila godišnju stopu relapsa i rizik od relapsa, u odnosu na bolesnike liječene interferonom beta-1a (intramuskularno). Osim toga, u bolesnika liječenih Zinbrytom došlo je do statistički značajnog učinka na potvrđenu progresiju onesposobljenosti tijekom 24 tjedna s omjerom hazarda od 0,73 [95% CI: 0,55; 0,98]. U 96. tjednu, Zinbryta je pokazala statistički značajno smanjenje broja novih ili novoprogredirajućih hiperintenzivnih lezija na T2-mjerenoj snimci, broj novih lezija imbibiranih gadolinijem na T1-mjerenoj snimci i srednji broj novih hipointenzivnih lezija na T1-mjerenoj snimci. Osim toga, Zinbryta je smanjila klinički značajno pogoršanje fizičkog učinka MS-a kojeg su izvijestili bolesnici (pogoršanje od  $\geq 7,5$  bodova od početne vrijednosti do 96. tjedna prema fizičkoj ocjeni ljestvice MSIS-29) u usporedbi s interferonom beta-1a (intramuskularno).

Tablica 5: Kliničko ispitivanje DECIDE i MR rezultati (od 96. do 144. tjedna) (Ako nije drugačije naznačeno, vrijednosti se odnose na 96. tjedan)

	<b>Interferon beta-1a (intramuskularno) 30 mikrograma</b>	<b>Zinbryta 150 mg</b>	<b>p-vrijednost</b>
<b>Klinički ishodi</b>			
Broj bolesnika	922	919	
Godišnja stopa relapsa*	0,393	0,216	
Omjer stopa* [95% CI]		0,550 [0,469, 0,645]	p<0,0001
Postotak bolesnika bez relapsa	59%	73%	
Omjer hazarda # * [95% CI]		0,59 [0,50, 0,69]	p<0,0001
Postotak s potvrđenom progresijom onesposobljenosti tijekom 24 tjedna	12%	9%	
Omjer hazarda* [95% CI]		0,73 [0,55, 0,98]	p=0,03
Postotak s potvrđenom progresijom onesposobljenosti tijekom 12 tjedana	14%	12%	
Omjer hazarda* [95% CI]		0,84 [0,66, 1,07]	p=0,16
Postotak bolesnika s klinički značajnim pogoršanjem u fizičkoj ocjeni MSIS-29 ( $\geq 7,5$ bodova)	23%	19%	
Omjer izgleda [95% CI]		0,76 [0,60, 0,95]	p=0,018
<b>MR ishodi<sup>#</sup></b>			
Srednji broj novih ili	9,44	4,31	

novoprogredirajućih hiperintenzivnih lezija na T2-mjerenoj snimci		0,46 [0,39, 0,53]	p<0,0001
Srednji omjer lezija [95% CI]			
Srednji broj novih lezija imbibiranih gadolinijem na T1-mjerenoj snimci	1,0	0,4	
Omjer izgleda [95% CI]		0,25 [0,20, 0,32]	p<0,0001
Srednji broj novih hipointenzivnih lezija na T1-mjerenoj snimci	4,43	2,13	
Srednji omjer lezija [95% CI]		0,48 [0,42, 0,55]	p<0,0001

\* Stope i smanjenja rizika/ishodi izračunati su tijekom razdoblja liječenja do 144 tjedna.

# Omjer hazarda za rizik od relapsa.

† Analiza MR koristila je skup podataka koji su se mogli ocijeniti za svaki MR ishod.

Analize podskupina u ispitivanjima SELECT i DECIDE pokazale su dosljedan učinak Zinbryte u usporedbi s placebo i interferonom beta-1a (intramuskularno) za sve podskupine definirane demografskim značajkama i značajkama MS bolesti. U analizi podskupina u ispitivanju DECIDE postojalo je statistički značajno smanjenje u usporedbi s interferonom beta-1a (intramuskularno) za godišnju stopu relapsa i broj novih ili novoprogredirajućih hiperintenzivnih lezija na T2-mjerenoj snimci za sve podskupine (spol, dob, prethodno liječenje MS-a terapijom koja modificira tijek bolesti i razine aktivnosti bolesti).

Iako je učinak na progresiju onesposobljenosti uglavnom opažen kod bolesnika s početnom vrijednosti EDSS < 3,5, dokazana je djelotvornost u bolesnika s relapsnom sekundarno progresivnom MS (SPMS), koja je definirana početnom vrijednosti EDSS ≥ 3,5 i barem jednim od sljedeća tri: potvrđeno pogoršanje EDSS-a tijekom 24 tjedna, ili ≥ 20% smanjenje u testu hoda na određenu udaljenost (engl. *Timed 25-Foot Walk, T25FW*), ili ≥ 20% smanjenje na testu za obje ruke (engl. *9-Hole Peg Test, 9-HPT*).

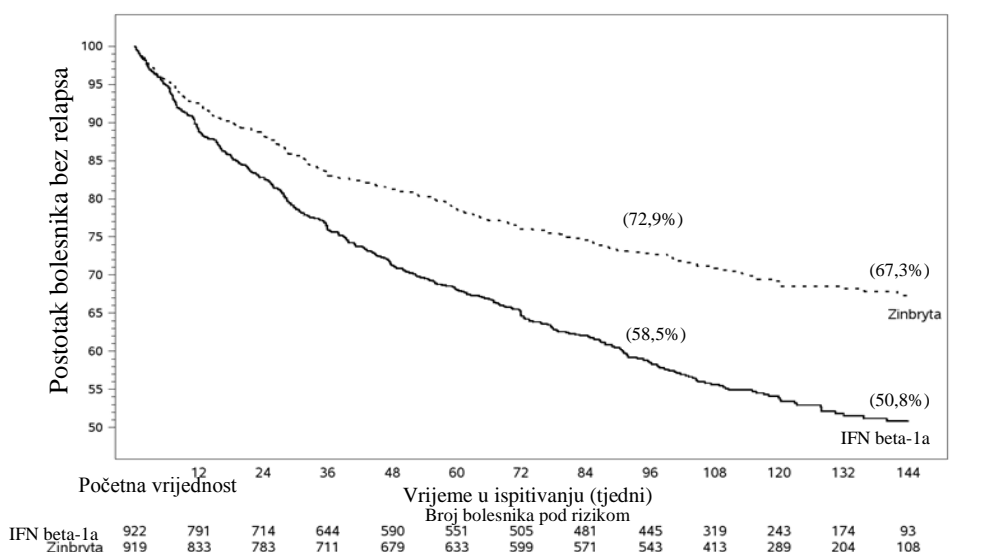
#### Djelotvornost u bolesnika s visoko aktivnom bolesti

Visoko aktivna bolest definirana je kako slijedi:

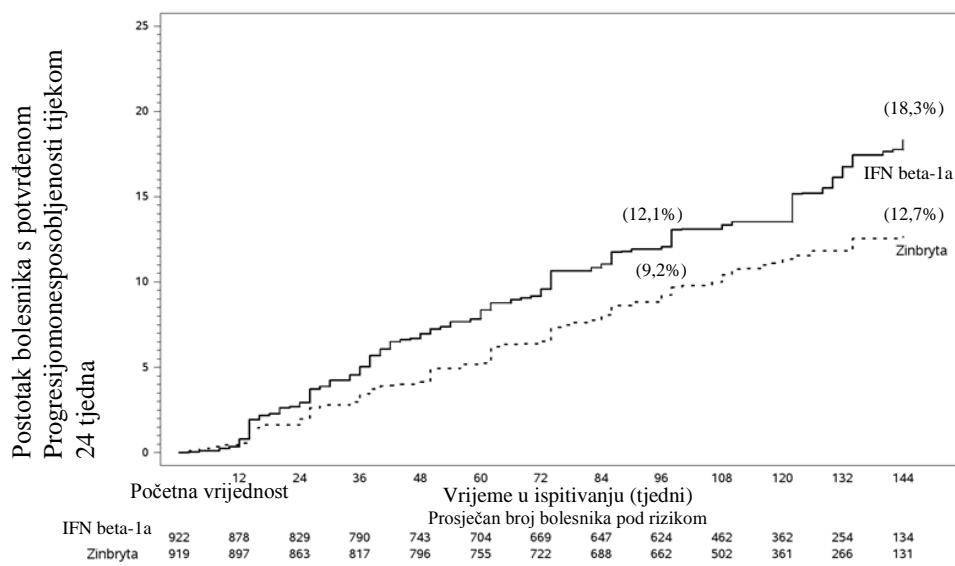
- Bolesnici s 2 ili više relapsa u 1 godini, i s 1 ili više lezija imbibiranih gadolinijem na MR snimci mozga, ili
- Bolesnici koji nisu odgovorili na potpun i adekvatni tijek (od najmanje 1 godine) prethodnog liječenja terapijom koja modificira tijek bolesti, imali su najmanje 1 relaps u protekloj godini dok su primali terapiju, i najmanje 9 hiperintenzivnih lezija na kranijalnoj MR T2-mjerenoj snimci ili barem 1 leziju imbibiranu
- gadolinijem, ili su imali nepromijenjenu ili povećanu stopu relapsa u prethodnoj godini u usporedbi s prethodne 2 godine.

Podaci iz kliničkog ispitivanja DECIDE pokazali su dosljedni učinak liječenja u podskupini visoko aktivne bolesti. U usporedbi s intramuskularnim interferonom beta-1a (n = 440), Zinbryta (n = 404) je dovela do smanjenja godišnje stope relapsa (omjer stopa 0,52 [95% CI: 0,42, 0,64], p < 0,0001), broja novih ili novoprogredirajućih hiperintenzivnih lezija na T2-mjerenoj snimci (srednji omjer lezija 0,46 [95% CI: 0,37, 0,57], p < 0,0001), te potvrđene progresije onesposobljenosti tijekom 24 tjedna (omjer hazarda 0,60 [95% CI: 0,40, 0,89], p = 0,012).

Slika 1: Postotak bolesnika bez relapsa (ispitivanje DECIDE)



Slika 2: Udio bolesnika s potvrđenom onesposobljenosti tijekom 24 tjedna (ispitivanje DECIDE)



### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zinbryta u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju multiple skleroze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika daklizumaba dobro je opisana modelom s dva odjeljka s apsorpcijom i eliminacijom prvog reda.

### Apsorpcija

Nakon supkutane primjene daklizumaba, medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije u serumu ( $T_{max}$ ) kretao se u rasponu od 5 do 7 dana. Apsolutna bioraspoloživost supkutano primijenjenog daklizumaba od 150 mg bila je otprilike 90% na osnovi analize populacijske farmakokinetike između ispitivanja supkutanog i intravenskog doziranja.

### Distribucija

Nakon supkutane primjene daklizumaba od 150 mg svaka 4 tjedna, koncentracije daklizumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže postignute su do 4. doze te se daklizumab akumulirao do razine približno 2,5 puta veće u usporedbi s jednom dozom. U stanju dinamičke ravnoteže, srednja maksimalna koncentracija daklizumaba u serumu ( $C_{max}$ ) iznosila je približno 30 mikrograma/ml, minimalna koncentracija u serumu ( $C_{min}$ ) iznosila je približno 15 mikrograma/ml, a površina ispod krivulje ovisnosti serumske koncentracije o vremenu tijekom intervala doziranja ( $AUC_{tau}$ ) približno 640 dan\*mikrograma/ml, s varijabilnosti između bolesnika (% CV) od približno 40%.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike između ispitivanja, volumen distribucije daklizumaba u stanju dinamičke ravnoteže je 6,34 l u bolesnika s tjelesnom težinom od 68 kg (približan medijan procijenjenih bolesnika). Taj mali volumen distribucije pokazuje da je daklizumab prvenstveno ograničen na krvožilni i intersticijski prostor.

### Biotransformacija

Točan metabolički put daklizumaba nije razjašnjen. Budući da je IgG1 monoklonsko protutijelo, za daklizumab se očekuje katabolizam na peptide i aminokiseline na isti način kao i za endogeni IgG. Ne očekuje se da se daklizumab metabolizira jetrenim enzimima kao što su CYP izoenzimi (vidjeti dio 4.5).

### Eliminacija

Budući da je IgG1 monoklonsko protutijelo, za daklizumab se ne očekuje eliminacija putem bubrega.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike između ispitivanja, klirens daklizumaba iznosi 0,212 l/dan s vrijednošću terminalnog poluvijeka od oko 21 dana. Klirens daklizumaba u bolesnika koji su razvili neutralizirajuća protutijela bio je u prosjeku 19% viši (vidjeti dio 4.8 Imunogenost).

### Linearnost/nelinearnost

U skladu s rezultatima iz pojedinačnih ispitivanja, analiza populacijske farmakokinetike između ispitivanja pokazala je da je izloženost daklizumabu više nego proporcionalna dozi u rasponu supkutanih doza od 50 mg do 100 mg, a proporcionalna je dozi u rasponu supkutanih doza od 100 mg do 300 mg.

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Unutar ispitivanih režima daklizumaba od 150 mg i 300 mg primijenjenih supkutano svaka 4 tjedna u bolesnika s MS-om, nije bilo jasnog odnosa između izloženosti daklizumabu i ishoda kliničke djelotvornosti (godišnje stope relapsa, lezije na T2-mjerenoj snimci i lezije imbibirane gadolinijem) ili ishoda sigurnosti od interesa (stanje ozbiljne infekcije, umjerene ili teške kožne nuspojave, i  $AST/ALT > 5$  puta GGN).

## Posebne populacije

### Oštećenja bubrega ili jetre

Nisu provedena ispitivanja za procjenu farmakokinetike daklizumaba u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre. Ne očekuje se da se daklizumab eliminira putem bubrega ili metabolizira jetrenim enzimima (vidjeti dio 4.2).

### Tjelesna težina

Na temelju analize populacijske farmakokinetike između ispitivanja, tjelesna težina bila je uzrok za manje od 40% varijabilnosti između bolesnika u klirensu daklizumaba. Nisu uočene značajne razlike u kliničkoj djelotvornosti ili sigurnosti među podskupinama bolesnika s MS-om po kvartilu tjelesne težine u ispitivanju DECIDE.

### Dob i spol

Na temelju analize populacijske farmakokinetike između ispitivanja, na farmakokinetiku daklizumaba nisu utjecali dob (raspon: 18 do 66 godina; n=1670) niti spol (n = 567 muškaraca i 1103 žena).

### Rasa

Nisu opažene razlike u farmakokinetici između zdravih dobrovoljaca japanskog podrijetla i bijele rase.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinička ispitivanja sigurnosti su provedena u makaki majmuna zbog specifičnosti vezanja daklizumaba samo na ljudski ili primatski CD25.

### Kancerogeneza

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s daklizumabom. U dva 9-mjesečna ispitivanja u majmuna nije bila uočena pojava preneoplastičnih ili neoplastičnih tkiva.

### Mutageneza

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti.

### Reproduktivna toksičnost

Daklizumab nije utjecao na reproduktivni kapacitet ženki i mužjaka makaki majmuna (AUC u ženki i mužjaka do 85 odnosno 100 puta veći od izloženosti pri kliničkoj dozi). Nije bilo utjecaja na razvoj fetusa i nije bilo dokaza teratogenosti. Daklizumab nije imao utjecaja na peri- i postnatalni razvoj mladunčadi od rođenja do 6 mjeseci života. Izloženosti (AUC) u tim ispitivanjima kretale su se u rasponu od 55 do 140 puta veće od one koja je opažena pri kliničkoj dozi. Daklizumab je otkriven u mlijeku 11/14 ženki majmuna u laktaciji na razinama koje su bile <0,122% od razina u serumu majke, bez nuspojava opaženih u mladunčadi.

### Toksikologija

U dva 9-mjesečna ispitivanja provedena u makaki majmuna, daklizumab je primijenjen supkutano u dvotjednim dozama od 10-200 mg/kg.

Kronična primjena daklizumaba pri svim dozama povećala je incidenciju nalaza na koži (u odnosu na one opažene kod kontrolnih životinja). Ti nalazi (suhe, crvene uzdignute mrlje na koži, u usporedbi s kontrolama, koje koreliraju mikroskopski s akantozom/hiperkeratozom i subakutnim do kroničnim upalama) uglavnom su karakterizirani kao blagi do umjereni, s jednim slučajem ocijenjenim kao teškim.

O dozi ovisno povećanje incidencije agregata mikroglije iznad pozadine opaženo je u mozgu i leđnoj moždini majmuna tretiranih s  $\geq 35$  mg/kg, (AUC 27 puta veća od kliničke doze). Nakon razdoblja oporavka do 12 tjedana, bilo je dokaza reverzibilnosti. Agregati mikroglije u majmuna nisu se povećavali u incidenciji ili težini s povećanjem trajanja doziranja i nisu bili povezani s oštećenjem neurona ili neurobiheviornalnim učincima. Mali podskup agregata mikroglije bio je povezan s mikrokrvarenjem, ali bez evidentnih funkcionalnih posljedica u majmuna.



*In vitro* istražna ispitivanja upućuju na to da agregati mikroglije nisu posljedica izravnog učinka daklizumaba na stanice mikroglije, nego su vjerojatno posljedica povećanja lokalne bioraspoloživosti IL-2.

Klinički značaj agregata mikroglije je nepoznat, međutim, u majmuna nije bilo zapaženih štetnih neuroloških učinka koji se mogu pripisati mikroskopskoj promjeni.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev sukcinat  
sukcinatna kiselina  
natrijev klorid  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

Zinbryta se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) u originalnom pakiranju 30 dana. Ne stavljajte Zinbrytu natrag u hladnjak nakon zagrijavanja na sobnu temperaturu. Ako je Zinbryta bila izvan hladnjaka dulje od ukupno 30 dana ili ako niste sigurni koliko je dugo Zinbryta bila na sobnoj temperaturi, treba je baciti.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za dodatne informacije o čuvanju na sobnoj temperaturi, vidjeti dio 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Napunjena štrcaljka napravljena od stakla (tip 1) s gumenim čepom i termoplastičnim krutim štitnikom igle koja sadrži 1 ml otopine. Na štrcaljku je pričvršćena igla od 29 G i 0,5 inča.

Veličine pakiranja:

- Pakiranje sadrži jednu napunjenu štrcaljku od 150 mg.
- Višestruko pakiranje za 3 mjeseca sadrži tri napunjene štrcaljke od 150 mg (3 kutije od kojih svaka sadrži 1 štrcaljku).

Napunjena štrcaljka Zinbryte ugrađena je u injekcijsku brizgalicu s oprugom, pod nazivom Zinbryta Pen. Štrcaljka unutar brizgalice jest napunjena štrcaljka napravljena od stakla (tip 1) s gumenim čepom i termoplastičnim krutim štitnikom igle koja sadrži 1 ml otopine. Na štrcaljku je pričvršćena igla od 29 G i 0,5 inča.

Veličine pakiranja:

- Pakiranje sadrži jednu napunjenu brizgalicu od 150 mg.

- Višestruko pakiranje za 3 mjeseca sadrži tri napunjene brizgalice od 150 mg (3 kutije od kojih svaka sadrži 1 brizgalicu).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/003

EU/1/16/1107/004

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 1. lipnja 2016.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari:

Biogen Inc  
5000 Davis Drive  
Research Triangle Park  
North Carolina  
27709  
SJEDINJENE AMERIČKE DRŽAVE

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat

primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

**Vodič za liječnike o zbrinjavanju rizika za jetru, Kartica za bolesnika i Obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom**

Prije stavljanja lijeka Zinbryta u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući i komunikacijske medije, načine distribucije i bilo koje druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja pobrinut će se da svi propisivači u svakoj državi članici Europske unije u kojoj će lijek Zinbryta biti stavljen na tržište, dobiju edukacijski materijal kako bi se spriječio i/ili minimizirao rizik od ozbiljnog oštećenja jetre (koje može biti životno opasno ili imati smrtni ishod) i obavijestilo bolesnike o nepredvidljivosti tih događaja. Edukacijski materijal uključuje sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku
- Vodič za liječnike o zbrinjavanju rizika za jetru
- Karticu za bolesnika
- Obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom.

**Vodič za liječnike o zbrinjavanju rizika za jetru** treba liječnike upozoriti na:

- nepredvidljivi rizik od ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog oštećenja jetre u bilo kojem trenutku liječenja i do nekoliko mjeseci nakon zadnje doze
- kontraindikaciju u svih bolesnika s postojećom bolesti jetre ili oštećenjem jetre
- preporuku da ne započnu liječenje u bolesnika s autoimunim poremećajima (osim multiple skleroze)
- potrebu testova na hepatitis B i C prije početka liječenja i potrebu da se bolesnicima koji su pozitivni na infekciju HBV-om ili HCV-om preporučiti zatražiti savjet liječnika specijalista za liječenje tih bolesti
- preporuku da ne započnu liječenje Zinbrytom u bolesnika s vrijednostima ALT ili AST  $\geq 2$  puta GGN, te da prekinu terapiju u bolesnika s vrijednostima ALT ili AST  $> 3$  puta GGN
- važnost praćenja funkcije jetre (razine AST-a, ALT-a i ukupnog bilirubina) najmanje jednom mjesečno (ili češće ako je klinički indicirano) što bliže prije svake primjene lijeka, te do šest mjeseci nakon zadnje doze
- potrebu zbrinjavanja bolesnika koji primaju Zinbrytu, a imaju znakove i simptome potencijalnog oštećenja jetre, uključujući prekid liječenja, potencijalno razmatranje dodatne terapije i brzo upućivanje hepatologu
- potrebu opreznog postupanja s obzirom na istodobnu primjenu drugih hepatotoksičnih lijekova
- potrebu da bolesnik prije nego što započne liječenje Zinbrytom dobije Karticu za bolesnika i Obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom, da bolesnicima objasne sadržaj tih dokumenata koji bolesnike upoznavaju s rizikom od oštećenja jetre, potrebom za periodičnim praćenjem i znakovima ili simptomima koji ukazuju na disfunkciju jetre.

**Kartica za bolesnika treba:**

- biti osmišljena tako da omogući liječnicima pružanje informacija bolesnicima na njima blizak način
- upoznati bolesnike s nepredvidljivim rizikom od ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog oštećenja jetre, u bilo kojem trenutku tijekom liječenja te do nekoliko mjeseci nakon liječenja
- upoznati bolesnike s potrebom praćenja funkcije jetre tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Zinbryta
- poučiti bolesnike o važnosti:
  - provođenja pretraga funkcije jetre jednom mjesečno (ili češće, kako je klinički indicirano tijekom liječenja)
  - prepoznavanja simptoma i znakova mogućeg oštećenja jetre tako da budu svjesni situacija u kojima se pravovremeno trebaju obratiti liječniku.

**Obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom** namijenjen je kako bi se bolesnike obavijestilo o riziku od ozbiljnog oštećenja jetre. Obrazac mora uključivati sljedeće:

- prije početka/ponovnog početka liječenja, potvrditi:
  - da je liječnik upoznao bolesnika s rizikom od ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog oštećenja jetre i o nepredvidljivosti takvih reakcija te o mogućoj potrebi promjene liječenja u slučaju da vrijednosti ALT-a ili AST-a budu > 3 puta GGN
  - bolesnikovo razumijevanje informacije o riziku
  - primitak primjerka Obrasca potvrde
  - primitak Kartice za bolesnika
- navesti važnost praćenja funkcije jetre najmanje jednom mjesečno tijekom liječenja (ili češće ako je klinički indicirano) te do 6 mjeseci nakon zadnje doze
- navesti važnost otkrivanja znakova i simptoma koji mogu ukazivati na oštećenje jetre, i ako se bilo što od toga pojavi, odmah se obratiti liječniku
- podatke o bolesniku, potpis i datum
- ime i prezime liječnika koji je propisao lijek, potpis i datum.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

### **VANJSKA KUTIJA**

#### **1. NAZIV LIJEKA**

Zinbryta 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Zinbryta 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
daklizumab

#### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg daklizumaba u 1 ml  
Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg daklizumaba u 1 ml

#### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev sukcinat, sukcinatna kiselina, natrijev klorid, polisorbitat 80, voda za injekcije

#### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka  
1 napunjena brizgalica

#### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Potkožna primjena  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Samo za jednokratnu upotrebu.

Otvoriti ovdje  
Pokidati ovdje

#### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### **7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) u jednokratnom razdoblju do 30 dana. Ne smije se vratiti u hladnjak nakon čuvanja na sobnoj temperaturi.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zinbryta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KARTONSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (s plavim okvirom)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zinbryta 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Zinbryta 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
daklizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg daklizumaba u 1 ml  
Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg daklizumaba u 1 ml

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev sukcinat, sukcinatna kiselina, natrijev klorid, polisorbitat 80, voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 3 (3 pakiranja od 1) napunjene štrcaljke.

Višestruko pakiranje: 3 (3 pakiranja od 1) napunjene brizgalice.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Potkožna primjena  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Samo za jednokratnu upotrebu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) u jednokratnom razdoblju do 30 dana. Ne smije se vratiti u hladnjak nakon čuvanja na sobnoj temperaturi.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zinbryta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**UNUTARNJA KARTONSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (bez plavog okvira)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zinbryta 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Zinbryta 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
daklizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg daklizumaba u 1 ml  
Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg daklizumaba u 1 ml

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev sukcinat, sukcinatna kiselina, natrijev klorid, polisorbit 80, voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju.

1 napunjena štrcaljka. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.  
1 napunjena brizgalica. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Potkožna primjena  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Samo za jednokratnu upotrebu.

Otvoriti ovdje  
Pokidati ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) u jednokratnom razdoblju do 30 dana. Ne smije se vratiti u hladnjak nakon čuvanja na sobnoj temperaturi.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zinbryta



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

Naljepnica napunjene štrcaljke

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Zinbryta 150 mg injekcija  
daklizumab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

Naljepnica napunjene brizgalice

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Zinbryta 150 mg injekcija  
daklizumab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Zinbryta 150 mg** otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
**Zinbryta 150 mg** otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
**daklizumab**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

**Pored ove upute o lijeku, liječnik će Vam dati Karticu za bolesnika. Ona sadrži važne sigurnosne informacije koje trebate znati prije i tijekom liječenja Zinbrytom.**

- Sačuvajte ovu uputu i karticu za bolesnika. Možda ćete ih trebati ponovno pročitati. Čuvajte ovu uputu i karticu uz sebe tijekom liječenja i 6 mjeseci nakon zadnje doze Zinbryte, budući da se nuspojave mogu pojaviti čak i nakon što ste prestali s liječenjem.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zinbryta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Zinbrytu
3. Kako primjenjivati Zinbrytu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zinbrytu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za injiciranje Zinbryte

### 1. Što je Zinbryta i za što se koristi

Djelatna tvar Zinbryte je daklizumab. To je vrsta lijeka pod nazivom monoklonsko protutijelo.

#### Za što se Zinbryta koristi

Zinbryta se primjenjuje za liječenje relapsnih oblika multiple skleroze (MS) u odraslih u kojih nije postignut odgovor unatoč najmanje dvije terapije protiv multiple skleroze i koji se ne mogu liječiti drugim terapijama.

U multiploj sklerozu imunološki sustav tijela uzrokuje upalu koja oštećuje zaštitnu ovojnicu (pod nazivom mijelin) oko živaca u središnjem živčanom sustavu (uključujući mozak i leđnu moždinu). Ovaj gubitak mijelina naziva se demijelinizacija. To sprječava živce da rade normalno.

Osobe s relapsnom multiplom sklerozom imaju ponavljane napade (relapse) simptoma uzrokovanih neispravnim radom živaca. Ovi simptomi variraju od bolesnika do bolesnika, ali obično uključuju probleme kao što su poteškoće s hodaњem, vidom i ravnotežom.

Simptomi mogu u potpunosti nestati nakon relapsa, ali, s vremenom, neki problemi mogu ostati između relapsa i ometati dnevne aktivnosti.

## Kako djeluje Zinbryta

**Zinbryta djeluje tako da sprečava imunološki sustav tijela da oštećuje mozak i leđnu moždinu.**

To može pomoći smanjiti broj relapsa koje imate i usporiti onesposobljavajuće učinke multiple skleroze. Liječenje Zinbrytom može pomoći spriječiti pogoršavanje, iako neće izliječiti multiplu sklerozu. Liječnik će odlučiti je li Zinbryta odgovarajući lijek za Vas.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Zinbrytu

### Nemojte primjenjivati Zinbrytu

- ako ste imali ozbiljnu alergijsku reakciju na daklizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6.
- ako imate tegobe s jetrom.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Zinbrytu:

- ako imate neke druge autoimune poremećaje osim multiple skleroze
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti neke druge lijekove i biljne pripravke. Liječnik će procijeniti ima li bilo koji od lijekova ili dodataka prehrani koje uzimate jetrene nuspojave i smijete li nastaviti uzimati te lijekove dok se liječite Zinbrytom.
- ako imate **depresiju** ili ste je imali u prošlosti
- ako imate **ozbiljnu infekciju**, kao što je upala pluća
- ako ste ikada imali **tuberkulozu** (koja se naziva i TB) ili živite na području na kojem su tuberkulozne infekcije uobičajene, možda ste izloženi većem riziku od tuberkuloze. Možda ćete se morati testirati na tuberkulozu prije početka liječenja Zinbrytom i biti praćeni tijekom liječenja.

### Mogući problemi s jetrom

Zinbryta može uzrokovati ozbiljne probleme s jetrom koji mogu biti životno opasni ili imati za posljedicu smrtni ishod. Ozbiljni problemi s jetrom mogu se pojaviti ubrzo nakon što počnete liječenje Zinbrytom, u bilo kojem trenutku tijekom liječenja, a također i nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja. Čak i ako niste imali prethodnih problema s jetrom, liječnik će provesti krvne pretrage kako bi Vam provjerio funkciju jetre. Trebat ćete provesti:

- **testiranje krvi prije početka** liječenja kako bi se provjerila funkcija jetre te ustanovilo imate li hepatitis B ili C. Ako pretraga krvi pokaže da imate neke tegobe s jetrom, liječnik će odlučiti smijete li započeti liječenje Zinbrytom.
- najmanje jednom **mjesečno testiranje krvi tijekom** liječenja, i to što bliže prije primjene svake doze Zinbryte, a češće ako liječnik odluči da je to potrebno
- testiranje **do 6 mjeseci nakon prestanka** liječenja. Nuspojave se mogu pojaviti i nakon prestanka liječenja (vidjeti ozbiljne nuspojave u dijelu 4).

**Vrlo je važno da redovno obavljate ove krvne testove. Ako se ne pridržavate rasporeda krvnih pretraga, liječnik Vam može odlučiti prekinuti liječenje Zinbrytom.**

Dobit ćete Karticu za bolesnika s više informacija o stvarima na koje trebate paziti dok primjenjujete Zinbrytu. Čuvajte ovu karticu uz sebe tijekom liječenja i 6 mjeseci nakon toga. Kad primete bilo kakvu terapiju, čak i ako to nije za multiplu sklerozu, pokažite Karticu za bolesnika liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

**Ako osjetite bilo što od sljedećeg, odmah se obratite Vašem liječniku:**

- neobjašnjiva mučnina
- povraćanje
- bol u želucu
- povećan umor
- gubitak apetita

- koža ili bjeloočnice požute
- tamna (boje čaja) mokraća

Ovi simptomi mogu ukazivati na probleme s jetrom. Ako razvijete probleme s jetrom, liječnik koji Vas liječi protiv multiple skleroze može Vam prekinuti liječenje Zinbrytom i uputiti Vas specijalistu za jetru (vidjeti dio 4. Moguće nuspojave)

### **Djeca i adolescenti**

Zinbryta se **ne smije koristiti** u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Sigurnost i djelotvornost Zinbryte u toj dobnoj skupini nije poznata.

### **Starije osobe**

Zinbryta je vrlo slabo ispitana u osoba starijih od 55 godina. Ako ste stariji od 55 godina, liječnik Vam još uvijek može propisati Zinbrytu.

### **Drugi lijekovi i Zinbryta**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzimati bilo koje druge lijekove i biljne dodatke prehrani. Liječnik će procijeniti imaju li lijekovi ili dodaci prehrani koje uzimate jetrene nuspojave i smijete li nastaviti uzimati te lijekove dok se liječite Zinbrytom.

### **Cijepljenje**

Ako Vam je potrebno cijepljenje, najprije pitajte svog liječnika jer Zinbryta može utjecati na učinkovitost cjepiva. Sezonska cjepiva protiv gripe (neaktivna cjepivo) su se pokazala učinkovitima kada se daju bolesnicima koji uzimaju Zinbrytu. Međutim, učinak Zinbryte na druga cjepiva (živa cjepiva) nije poznat.

### **Trudnoća i dojenje**

Budući da su podaci o primjeni Zinbryte tijekom trudnoće ograničeni, treba uzeti u obzir rizik za dijete i korist za majku. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato da li se Zinbryta izlučuje u majčino mlijeko. Vaš liječnik će vam pomoći odlučiti da li biste trebali prestati dojiti ili prestati koristiti Zinbrytu.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se da će Zinbryta utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Vaš liječnik će Vam reći da li Vam bolest dopušta da sigurno upravljate vozilima i radite sa strojevima.

### **Zinbryta sadrži malu količinu natrija**

Jedna doza Zinbryte sadrži 0,14 mmola natrija, tj. zanemarive količine natrija te lijek mogu koristiti osobe na dijeti s ograničenim unosom natrija.

## **3. Kako primjenjivati Zinbrytu**

Zinbrytu će Vam propisati liječnik s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

### **Preporučena doza**

#### **Doza Zinbryte je 150 mg svaki mjesec.**

Pokušajte obaviti injiciranje istog dana svakog mjeseca, kako biste bolje zapamtili. Na primjer, injicirajte prvog dana u mjesecu.

Također ćete svaki mjesec provoditi krvni test za provjeru jetre, što bliže prije primjene svake doze Zinbryte, a češće ako liječnik odluči da je to potrebno. Vrlo je važno da ne propustite ove krvne testove. Pokušajte se pridržavati određenog dana svakog mjeseca za to. Obratite se svom liječniku ako mislite da ste možda propustili test krvi.

### **Samostalno davanje injekcije**

Zinbryta se injicira pod kožu (supkutano) u bedra, trbuh ili stražnji dio nadlaktice. Detaljne upute za injiciranje Zinbryte nalaze se u dijelu 7, Upute za injiciranje Zinbryte.

Liječnik ili medicinska sestra će Vas naučiti kako si davati injekcije. Pročitajte i slijedite savjete dane u dijelu 7.

Ako imate problema s rukovanjem štrcaljkom **brizgalicom**, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru koji Vam mogu pomoći.

### **Kako dugo primjenjivati Zinbrytu**

Vaš liječnik će Vam reći kako dugo trebate nastaviti primjenjivati Zinbrytu. Nemojte ništa mijenjati osim ako Vam to ne kaže liječnik.

Ako Vam je liječnik rekao da prestanete primjenjivati lijek, nemojte ponovno započeti s primjenom osim ako Vam to ne kaže liječnik. Ako u Vas multipla skleroza ne odgovara na lijek Zinbryta, liječnik može odlučiti zaustaviti liječenje Zinbrytom.

### **Ako primijenite više Zinbryte nego što ste trebali**

Ako ste injicirali više od uobičajene doze, i primijetite bilo koju nuspojavu, ili ste u nedoumici, razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom. Bolesnici su dobili dvostruko od preporučene doze Zinbryte bez ozbiljnih dodatnih nuspojava.

### **Ako ste zaboravili primijeniti Zinbrytu**

Zinbryta se ubrizgava jednom mjesečno. Pokušajte se držati određenog dana u mjesecu što će vam pomoći zapamtiti injekciju.

- Ako zaboravite primijeniti dozu, a prošlo je manje od 2 tjedna od propuštene doze, injicirajte je čim prije možete. Zatim nastavite po normalnom rasporedu, pridržavajući se svog uobičajenog dana injekcije.
- Međutim, ako je prošlo više od 2 tjedna od propuštene doze, preskočite propuštenu dozu i primijenite sljedeću dozu na Vaš uobičajen dan.

U svakom slučaju, nemojte primijeniti dvije injekcije kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. **Nemojte pokušati sami liječiti nijednu nuspojavu**, nego se obratite Vašem liječniku ili medicinskoj sestri. Neke nuspojave zahtijevaju da liječnik prekine Vaše liječenje i uputi Vas specijalistu.

### **Ozbiljne nuspojave:**

#### **Problemi s jetrom:**

(Često – mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- neobjašnjiva mučnina
- povraćanje
- bol u želucu
- povećan umor
- gubitak apetita (anoreksija)

- koža ili bjeloočnice požute
- tamna (boje čaja) mokraća

(Manje često – mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- teška upala jetre koja može biti opasna za život ili imati za posljedicu smrtni ishod

**Odmah se obratite svom liječniku. To mogu biti znakovi ozbiljnih problema s jetrom.** Više informacija o ovim nuspojavama se nalazi u Kartici za bolesnika.

#### **Kožne reakcije:**

(Često – mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- teški rasprostranjeni osip

#### **Depresija:**

(Manje često – mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- osjećaj neuobičajene tuge, beznada ili nezadovoljstva sobom
- razdražljivost, tendencija lakom uzrujavanju
- nervoza, tjeskoba
- misli o samoranjavanju ili samoubojstvu

#### **Infekcije pluća:**

(Često – mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- infekcija pluća (npr. upala pluća, bronhitis)

#### **Nizak broj crvenih krvnih stanica (autoimuna hemolitična anemija):**

(Manje često – mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- bljedilo
- povećan umor
- tamna mokraća
- nedostatak zraka
- žuta boja kože ili bjeloočnica

Povećan umor, tamna mokraća i žuta boja kože ili bjeloočnica mogu također biti simptomi problema s jetrom, vidjeti prethodni dio o problemima s jetrom.

#### **Upala crijeva (kolitis):**

(Manje često – mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- proljev koji ne prolazi
- bol u želucu
- vrućica
- krv u stolici

Bol u želucu može također biti simptom problema s jetrom, vidjeti prethodni dio o problemima s jetrom.

#### **Niska razina jedne vrste bijelih krvnih stanica (nazivaju se limfocitima):**

Zinbryta može smanjiti razinu tih bijelih krvnih stanica pa ćete morati testirati krv svaka 3 mjeseca.

**Odmah se obratite svom liječniku ako dobijete bilo koju ozbiljnu nuspojavu.**

#### **Druge nuspojave:**

##### **Vrlo česte nuspojave**

(Mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcije dišnih putova, kao što su kašalj i prehlada (nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih putova)
- povećanje jetrenih enzima u krvi (to će se pojaviti u krvnim testovima)



## Česte nuspojave

(Mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- gripa (influenca)
- grlobolja, upala krajnika (faringitis, laringitis)
- curenje iz nosa (rinitis)
- kožni osip, uključujući i upaljenu, nadraženu kožu, svrbež, suhu kožu ili ljuštenje kože (dermatitis, ekcem, psorijaza)
- infekcija kože (folikulitis, akne)
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica (to će se pojaviti u krvnim testovima)
- povećanje tjelesne temperature (vrućica)
- upaljeni ili povećani limfni čvorovi (limfadenopatija, limfadenitis)
- proljev
- promjene u krvi (anemija), koje mogu uzrokovati da se osjećate slabo

## Prijavljivanje nuspojava

**Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika.** To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nemojte pokušati sami liječiti nijednu nuspojavu. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Zinbrytu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

- Čuvajte Zinbryta napunjenu štrcaljku/[brizgalicu](#) u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Držite pakiranje zatvoreno sve dok ne trebate koristiti novu štrcaljku/[brizgalicu](#).
- Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C).
  - Ne zamrzavati. Bacite Zinbrytu ako je slučajno zamrznuta.
- Ako hladnjak nije dostupan, Zinbryta štrcaljke/[brizgalice](#) se mogu čuvati na sobnoj temperaturi (do 30°C) u originalnom pakiranju do 30 dana.
  - Pobrinite se da Zinbryta nije izvan hladnjaka dulje od 30 dana.
  - Ako je Zinbryta bila izvan hladnjaka dulje od ukupno 30 dana ili ako niste sigurni koliko je dugo Zinbryta bila na sobnoj temperaturi, bacite štrcaljku/[brizgalicu](#) (vidjeti dio 7, Upute za injiciranje Zinbryte).
- Ne vraćajte Zinbrytu u hladnjak nakon što se zagrijala na sobnu temperaturu.

## Dodatne informacije

Nemojte koristiti ovaj lijek ako primijetite da je:

- štrcaljka/[brizgalica](#) napuknuta ili slomljena.
- otopina zamućena ili možete vidjeti da čestice plutaju u njoj.
- otopina bilo koje druge boje osim bezbojne do blago žute.
- [brizgalica](#) pala ili je vidljivo oštećena.

## Zbrinjavanje

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Zinbryta sadrži

Djelatna tvar je daklizumab.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg daklizumaba u 1 ml otopine za injekciju.

Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg daklizumaba u 1 ml otopine za injekciju.

Ostali sastojci su natrijev sukcinat, sukcinatna kiselina, natrijev klorid, polisorbit 80, voda za injekcije (vidjeti dio 2 "Zinbryta sadrži male količine natrija").

### Kako Zinbryta izgleda i sadržaj pakiranja

Zinbryta je bezbojna do blago žuta, bistra do opalescentna tekućina koja se nalazi u štrcaljki/brizgalici.

Veličine pakiranja: Jedno pakiranje sadrži jednu napunjenu staklenu štrcaljku/napunjenu brizgalicu s pričvršćenom iglom, spremnu za injiciranje. Također je dostupno višestruko pakiranje od tri pakiranja s jednom štrcaljkom/brizgalicom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### България

ТП ЕВОФАРМА  
☎ +359 2 962 12 00

#### Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Lietuva

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Magyarország

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

#### Malta

Pharma MT limited  
☎ +356 213 37008/9

**Deutschland**

Biogen GmbH  
☎ +49 (0) 89 99 6170

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
☎ +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain SL  
☎ +34 91 310 7110

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
☎ +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
☎ +357 22 769946

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Biogen Norway AS  
☎ +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
☎ +43 1 484 46 13

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
☎ +358 207 401 200

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
☎ +46 8 594 113 60

**United Kingdom**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute na poledini ➡

## 7. Upute za injiciranje Zinbryte

### Kako injicirati Zinbrytu

Pročitajte ove upute prije nego što počnete koristiti Zinbrytu i svaki put kada je ponovno podignete na recept. Možda ima novih informacija. Ove informacije ne zamjenjuju razgovor s liječnikom ili medicinskom sestrom o Vašem zdravstvenom stanju ili liječenju.

### Napomena:

- **Prije nego što prvi put upotrijebite Zinbryta napunjenu štrcaljku**, liječnik ili medicinska sestra trebaju pokazati Vama ili Vašem njegovatelju kako pripremiti i injicirati Zinbrytu u napunjenoj štrcaljki.
- ▲ **Nemojte** koristiti više od jedne napunjene štrcaljke mjesečno.
- Zinbryta napunjena štrcaljka je namijenjena samo za ubrizgavanje lijeka potkožno (supkutano).
- **Jedna Zinbryta napunjena štrcaljka se može koristiti samo jedanput. Nemojte** dijeliti Zinbryta napunjenu štrcaljku ni s kim drugim.

### Pribor potreban za injiciranje Zinbryte

- Zinbryta napunjena štrcaljka



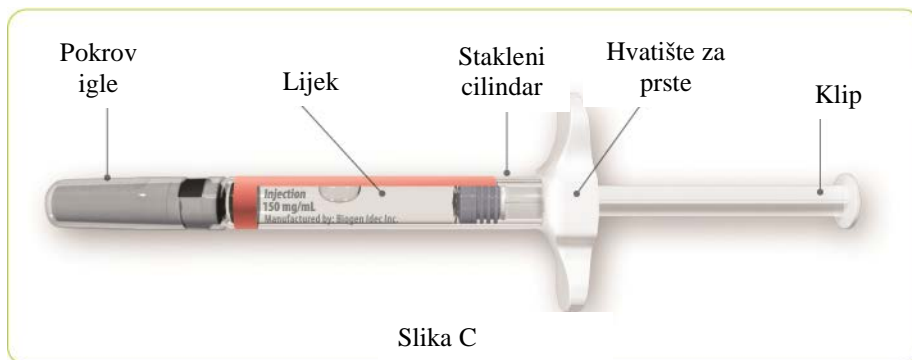
### Dodatan pribor koji nije uključen u pakiranje (vidjeti sliku B):

- vata natopljena alkoholom
- jastučić gaze
- flaster

Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru za upute o bacanju iskorištenih štrcaljki.



### Dijelovi Zinbryta napunjene štrcaljke (vidjeti sliku C)



## Priprema za injiciranje

### Napomena:

- **Prije pripreme injekcije, izvadite štrcaljku iz hladnjaka i pustite da se ugrije na sobnu temperaturu. Za to je potrebno otprilike 30 minuta.**
  - ▲ **Nemojte** koristiti vanjske izvore topline kao što je vruća voda da zagrijete Zinbryta napunjenu štrcaljku.
- Hvatište za prste Vam omogućava da bolje uhvatite štrcaljku i treba ostati pričvršćeno.

### 1. korak: Prikupite pribor i operite ruke

- Koristite dobro osvijetljenu, čistu i ravnu površinu za rad, poput stola. Prikupite sav pribor koji trebate za samostalno davanje injekcije ili da primite injekciju.
- Operite ruke sapunom i vodom.

### 2. korak: Provjerite Zinbryta napunjenu štrcaljku

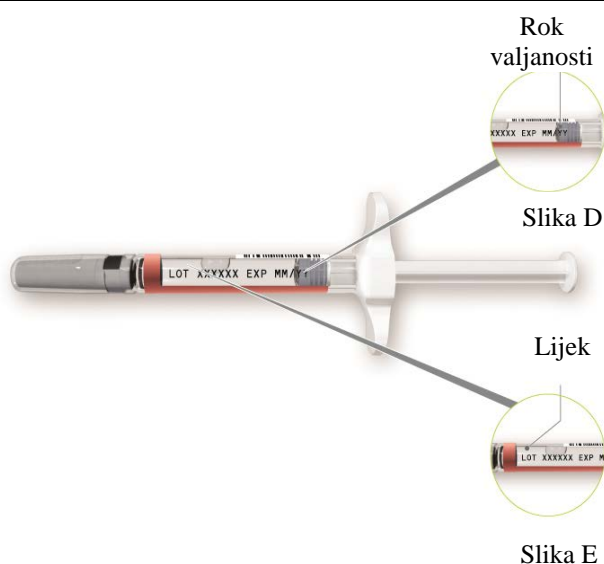
- Provjerite rok valjanosti otisnut na Zinbryta napunjenoj štrcaljki (vidjeti sliku D).

▲ **Nemojte** koristiti Zinbryta napunjenu štrcaljku nakon isteka roka valjanosti.

- Provjerite da je lijek Zinbryta bezbojan ili blago žut (vidjeti sliku E).

▲ **Nemojte** koristiti Zinbryta napunjenu štrcaljku ako je tekućina zamućena ili ako sadrži plutajuće čestice.

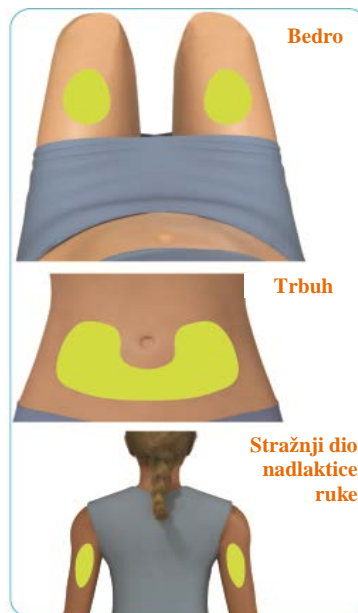
- Možda ćete vidjeti mjehuriće zraka u lijeku Zinbryta. To je normalno i mjehuriće ne treba istisnuti prije injekcije.



## Davanje injekcije

### 3. korak: Odaberite i očistite mjesto za injiciranje

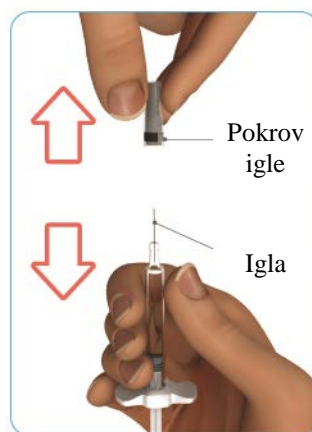
- Zinbryta napunjena štrcaljka namijenjena je za supkutanu injekciju (injekciju pod kožu).
- Zinbryta u napunjenoj štrcaljki injicira se u trbuh, bedra ili stražnji dio nadlaktice (vidjeti sliku F).
  - ▲ **Nemojte** injicirati izravno u pupak.
  - ▲ **Nemojte** injicirati u područja tijela gdje je koža nadražena, osjetljiva, crvena, s modricama, tetovirana, zaražena ili s ožiljcima.
- Odaberite mjesto za injiciranje i obrišite kožu vatom natopljenom alkoholom.
- Pustite da se mjesto injiciranja samo osuši prije injiciranja doze.
- ▲ **Nemojte** ponovno dirati ili puhati na to područje prije davanja injekcije.



Slika F

### 4. korak: Snažnim pokretom uklonite pokrov igle

- Jednom rukom držite štrcaljku za stakleni cilindar. Pobrinite se da tom rukom ne pritiskate hvatište za prste. Drugom rukom čvrsto uhvatite pokrov igle i povucite ga ravno van (vidjeti sliku G).
  - ▲ **Budite oprezni** kad skidate pokrov igle kako bi izbjegli ozljedu iglom.
  - ▲ **Nemojte** dirati iglu.
  - ▲ **Oprez – nemojte** vraćati zatvarač natrag na Zinbryta napunjenu štrcaljku. Mogli biste se ozlijediti iglom.



Slika G

### 5. korak: Nježno uštipnite mjesto injekcije

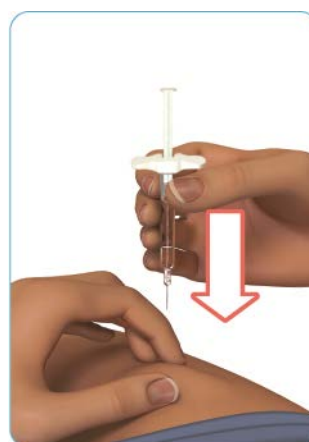
- Nježno uštipnite kožu oko očišćenog mjesta za injekciju koristeći palac i kažiprst da napravite malu izbočinu. (vidjeti sliku H).



Slika H

### 6. korak: Injiciranje lijeka

- Držite Zinbryta napunjenu štrcaljku pod kutom od 45°- 90° prema mjestu injekcije (vidjeti sliku I). Brzo ubodite iglu ravno u nabor kože tako da je igla potpuno pod kožom (vidjeti sliku I).
- Nakon što je igla ubodena, otpustite kožu.
- ▲ **Nemojte** povlačiti klip natrag.



Slika I

- Polako pritiskajte klip do kraja prema dolje sve dok štrcaljka ne bude prazna (vidjeti sliku J).
- ▲ **Nemojte** izvaditi Zinbryta napunjenu štrcaljku iz mjesta injekcije sve dok niste pritisluli klip do kraja.



Slika J



### 7. korak: Uklonite napunjenu štrcaljku s mjesta injekcije

- Izvucite iglu ravno van (vidjeti sliku K).
- ▲ **Opres - nemojte** vraćati zatvarač natrag na Zinbryta napunjenu štrcaljku. Mogli biste se ozlijediti iglom.
- ▲ **Nemojte** ponovno upotrijebiti Zinbryta napunjenu štrcaljku.



Slika K

### Nakon injekcije

### 8. korak: Odlaganje iskorištene Zinbryta napunjene štrcaljke

- Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru za ispravan način bacanja iskorištenih štrcaljki.

### 9. korak: Njega mjesta injiciranja

- Ako je potrebno, primijenite jastučić gaze ili flaster na mjesto injiciranja.

### Opća upozorenja

- ▲ **Nemojte** ponovno upotrijebiti Zinbryta napunjenu štrcaljku.
- ▲ **Nemojte** dijeliti Zinbryta napunjenu štrcaljku.
- **Zinbryta napunjenu štrcaljku i sve lijekove čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.**

### Čuvanje

- Preporučeno čuvanje je kontrolirano rashlađivanje od 2°C do 8°C u zatvorenoj originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Ako bude potrebno, Zinbryta se može čuvati u zatvorenoj originalnoj kutiji bez rashlađivanja na temperaturi do 30°C do 30 dana.
- ▲ **Nemojte** vraćati Zinbryta napunjenu štrcaljku natrag u hladnjak nakon zagrijavanja na sobnu temperaturu.
- ▲ **Nemojte** zamrzavati ili izlagati visokim temperaturama.

## 7. Upute za injiciranje Zinbryte

▲ **Oprez! Nemojte skidati zatvarač sve dok niste spremni injicirati.**

Pročitajte ove upute prije nego što počnete koristiti Zinbrytu i svaki put kada je ponovno podignete na recept. Možda ima novih informacija. Ove informacije ne zamjenjuju razgovor s liječnikom ili medicinskom sestrom o Vašem zdravstvenom stanju ili liječenju.

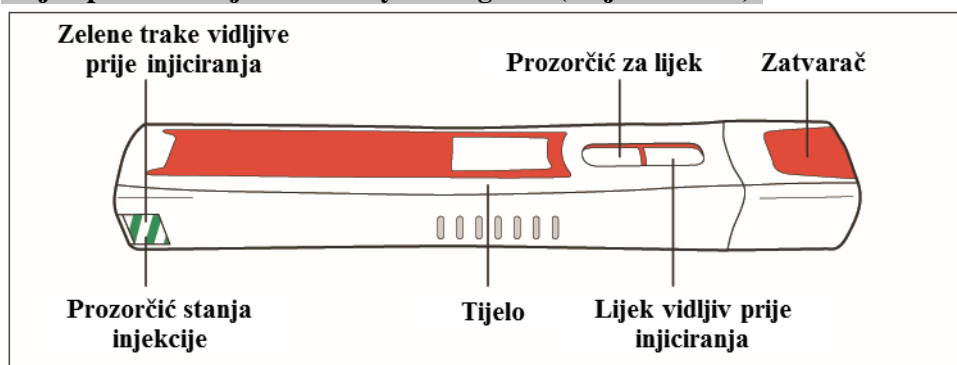
### Napomena:

- **Prije nego što prvi put upotrijebite brizgalicu, liječnik ili medicinska sestra trebaju pokazati Vama ili Vašem njegovatelju kako pripremiti i injicirati lijek brizgalicom.**
- Brizgalica je namijenjena samo za ubrizgavanje lijeka potkožno (supkutano).
- Jedna brizgalica može se upotrijebiti samo jedanput.
- ▲ **Nemojte dijeliti brizgalicu ni s kim drugim kako bi se izbjeglo da svoju infekciju prenesete na druge ili da se infekcija s drugih prenese na Vas.**
- ▲ **Nemojte upotrijebiti više od 1 brizgalice mjesečno.**
- ▲ **Nemojte koristiti brizgalicu ako je pala ili je vidljivo oštećena.**

### Pribor za injiciranje Zinbryta brizgalicom:

- 1 Zinbryta 150 mg brizgalica (vidjeti sliku A)

### Prije upotrebe - dijelovi Zinbryta brizgalice (vidjeti sliku A):



Slika A

▲ **Oprez! Ne skidajte zatvarač sve dok niste spremni injicirati. Ako zatvarač ipak skinete, nemojte ga vraćati na brizgalicu. Ponovno stavljanje zatvarača moglo bi zaključiti brizgalicu.**

### Dodatni pribor koji nije uključen u pakiranje (vidjeti sliku B):



Slika B

## Priprema za injiciranje

### 1. korak: Izvadite brizgalicu iz hladnjaka

a. Izvadite brizgalicu iz kutije u hladnjaku 30 minuta prije injiciranja kako bi se ugrijala na sobnu temperaturu.

▲ **Nemojte** koristiti vanjske izvore topline, kao što je vruća voda, da zagrijete brizgalicu.

### 2. korak: Prikupite pribor i operite ruke

a. Nađite dobro osvijetljenu, čistu i ravnu površinu za rad, poput stola i prikupite sav pribor koji Vam je potreban za samostalno davanje injekcije ili da primite injekciju.

b. Operite ruke sapunom i vodom.

### 3. korak: Provjerite Zinbryta brizgalicu (slika C)

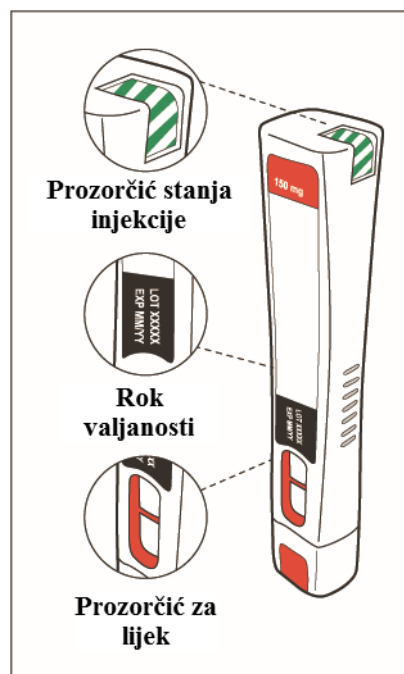
- Provjerite prozorčić stanja injekcije na brizgalici. Trebali biste vidjeti zelene trake.
- Provjerite rok valjanosti.
- Provjerite prozorčić za lijek i provjerite je li lijek Zinbryta bezbojan do blago žut.

▲ **Nemojte** koristiti brizgalicu ako:

- **ne vidite zelene trake** u prozorčiću stanja injekcije
- **rok valjanosti je istekao**
- **tekućina je zamućena ili sadrži plutajuće čestice.**

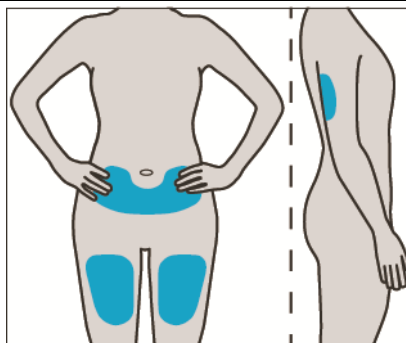
**Napomena:** Možda ćete vidjeti mjehuriće zraka u prozorčiću za lijek. To je normalno i neće utjecati na Vašu dozu.

▲ **Nemojte** koristiti brizgalicu ako je **pala ili je vidljivo oštećena.**



#### 4. korak: Odaberite i očistite mjesto za injiciranje

- a. Odaberite mjesto za injiciranje na bedru, trbuhu ili stražnjoj strani nadlaktice (vidjeti označena područja na slici D).
- Ako Vam je teško doprijeti do nekih područja, zamolite za pomoć njegovatelja koji je prošao obuku kako bi Vam mogao pomoći.
- ▲ **Nemojte** injicirati u područja na kojima je koža nadražena, crvena, s modricama, tetovirana, zaražena ili s ožiljcima.
- ▲ **Nemojte** injicirati izravno u pupak.
- b. Obrišite kožu vatom natopljenom alkoholom.
- ▲ **Napomena: Nemojte dirati ili puhati** na to mjesto prije davanja injekcije.
- c. Pustite da se mjesto injiciranja samo osuši prije injiciranja doze.

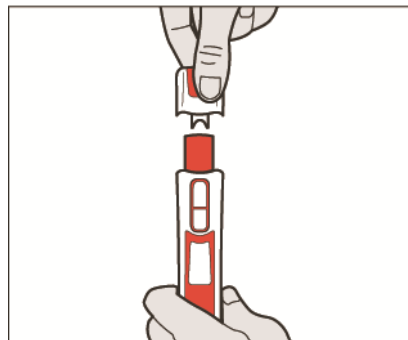


Slika D

#### Davanje injekcije

##### 5. korak: Odstranite zatvarač sa Zinbryta brizgalice

- a. Povucite zatvarač ravno prema gore i odložite ga sa strane (vidjeti sliku E). Brizgalica je sada spremna za injiciranje.
- ▲ **Upozorenje! Nemojte** dirati, čistiti ili pomicati pokrov igle. Možete se ozlijediti iglom ili se brizgalica može zakočiti.
- ▲ **Nemojte vraćati zatvarač na brizgalicu.** To bi moglo zakočiti brizgalicu.

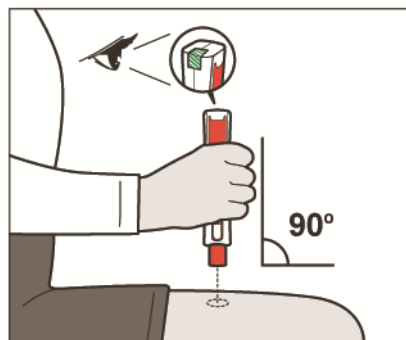


Slika E

##### 6. korak: Primjena injekcije

- a. Držite brizgalicu iznad mjesta za injiciranje. Provjerite možete li vidjeti zelene trake u prozorčiću stanja injekcije (vidjeti sliku F).
- Brizgalicu treba držati iznad mjesta injiciranja pod kutom od 90°.

**Napomena:** Ne naslanjajte brizgalicu na mjesto injiciranja sve dok niste spremni na injiciranje. To bi moglo prouzročiti nehotično blokiranje brizgalice.



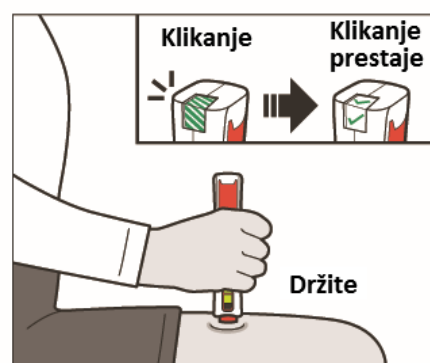
Slika F

b. Čvrsto pritisnite i držite brizgalicu na mjestu davanja injekcije. Čut ćete da je započeo zvuk klikanja. To znači da se lijek ubrizgava (vidjeti sliku G).



c. Nastavite držati brizgalicu pritisnutu na mjestu injiciranja sve dok zvuk klikanja ne prestane (vidjeti sliku H).

▲ **Nemojte** dizati brizgalicu s mjesta injiciranja sve dok ne prestane zvuk klikanja i dok ne vidite zelene kvačice u prozorčiću stanja injekcije.

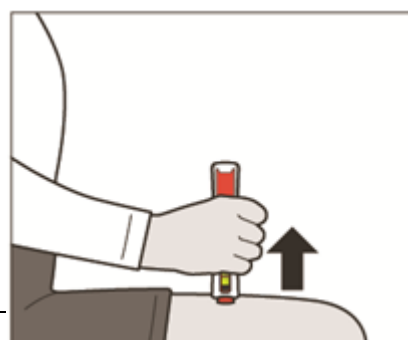


▲ **Upozorenje!** Ako ne čujete zvuk klikanja ili ne vidite zelene kvačice u prozorčiću stanja injekcije kada ste pokušali injicirati, brizgalice se možda zakočila i možda niste primili svoju injekciju. Tada se morate obratiti liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

### 7. korak: Uklonite Zinbryta brizgalicu s mjesta injekcije

a. Kada je zvuk klikanja prestao, podignite brizgalicu s mjesta injekcije. Pokrov igle će se proširiti tako da pokriva iglu i blokirati u tom položaju (vidjeti sliku I).

- Ako vidite krv na mjestu injiciranja, obrišite je jastučićem gaze i stavite flaster.



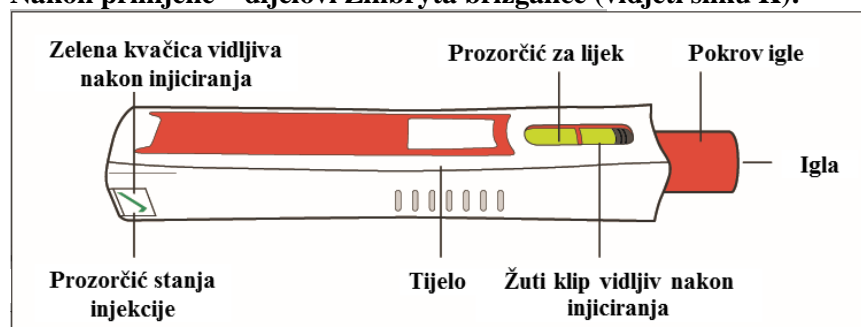
## 8. korak: Kako provjeriti da ste primili punu dozu Zinbryte (vidjeti sliku J)

- a. Provjerite prozorčić stanja injekcije.  
Trebali biste vidjeti zelene kvačice.
- b. Provjerite prozorčić za lijek.  
Trebali biste vidjeti žuti klip.



## Nakon injekcije

### Nakon primjene – dijelovi Zinbryta brizgalice (vidjeti sliku K):



ne zablokirati kako bi se spriječile ozljede iglom. Nemojte vraćati zatvarač na brizgalicu.

## 9. korak: Odlaganje iskorištenih Zinbryta brizgalica

- Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru za ispravan način bacanja iskorištenih brizgalica.
- ▲ Nemojte vraćati zatvarač na brizgalicu.

## 10. korak: Njega mjesta injiciranja

- Ako je potrebno, primijenite jastučić gaze ili flaster na mjesto injiciranja.

## Čuvanje

- Preporučeno čuvanje je kontrolirano rashlađivanje od 2°C do 8°C u zatvorenoj originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Ako je potrebno, Zinbryta brizgalica može se čuvati u zatvorenoj originalnoj kutiji bez rashlađivanja na temperaturi do 30°C do 30 dana.
- ▲ Nemojte vraćati Zinbryta brizgalicu natrag u hladnjak nakon zagrijavanja na sobnu temperaturu..
- ▲ Nemojte zamrzavati ili izlagati visokim temperaturama.  
Zinbryta brizgalicu i sve lijekove čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.