

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zinbryta 150 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Zinbryta 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden előretöltött fecskendő 150 mg daklizumabot tartalmaz 1 ml oldatos injekcióban.

Minden előretöltött injekciós toll 150 mg daklizumabot tartalmaz 1 ml oldatos injekcióban.

A daklizumabot egy emlős sejtvonalon (NS0) rekombináns DNS-technológiával állítják elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Színtelen vagy enyhén sárga, tiszta vagy enyhén opálos folyadék, amelynek pH-értéke 6.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zinbryta a sclerosis multiplex relapszáló formáiban (RSM) szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik legalább két betegségmódosító kezelésre (DMT) nem reagáltak megfelelően, és akiknél bármely más DMT-kezelés ellenjavallt vagy más okból nem alkalmazható (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a sclerosis multiplex kezelésében járatos orvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

A Zinbryta javasolt adagja havonta egyszer 150 mg, subcutan beadva.

Abban az esetben, ha egy adag kimaradt, és a kihagyott adag beadási idejétől számítva legfeljebb 2 hét telt el, akkor a betegeket arra kell utasítani, hogy azonnal adják be a kihagyott adagot, majd folytassák az eredeti havi adagolási rendet.

Abban az esetben, ha egy adag kimaradt, és a kihagyott adag beadási idejétől számítva több mint 2 hét telt el, akkor a betegeket arra kell utasítani, hogy hagyják el a kihagyott adagot, várjanak az adagolási rend szerinti soron következő adag beadására, majd folytassák az eredeti havi adagolási rendet.

Egy kihagyott adag pótlására egyszerre csak egy adagot szabad beadni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A daklizumabbal folytatott klinikai vizsgálatokban korlátozott volt az 55 évesnél idősebb betegek expozíciója. Nem határozták meg, hogy ezen betegek a fiatalabb betegekkel összehasonlítva eltérően reagálnak-e.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a daklizumabbal nem végeztek vizsgálatot. Mivel a vesén keresztüli kiválasztás nem az elimináció fő útja, az adag módosítása vesekárosodásban nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél a daklizumabbal nem végeztek vizsgálatot. Korábbi fennálló májkárosodásban szenvedő betegeknél a Zinbryta ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Zinbryta biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Zinbryta subcutan alkalmazandó.

Ajánlott megtanítani a betegeket a megfelelő technikát, amellyel beadhatják maguknak a gyógyszert a bőr alá az előretöltött fecskendő/előretöltött injekciós toll használatával. A subcutan injekciók szokásos beadási helyei a comb, a has és a felkar hátsó része.

A Zinbryta előre csatlakoztatott injekciós tűvel együtt kapható. Az előretöltött fecskendők/előretöltött injekciós tollak kizárólag egyszer használatosak, és használat után eldobandók.

Óvintézkedések a gyógyszer kezelése vagy alkalmazása előtt

A hűtőszekrényből kivett Zinbryta-t az injekció beadása előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre (20°C-30°C) melegedni (körülbelül 30 perc). Tilos külső hőforrást, pl. forró vizet használni a Zinbryta felmelegítéséhez.

Ez a gyógyszer nem használható fel, ha:

- a fecskendő/injekciós toll megrepedt vagy törött
- az oldat zavaros vagy lebegő részecskék láthatók benne
- az oldatnak a színtelentől vagy halványsárgától eltérő bármilyen más színe van
- az injekciós toll leesett vagy láthatóan sérült.

4.3 Ellenjavallatok

A Zinbryta ellenjavallt olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében a daklizumabbal vagy a készítmény bármely segédanyagával szemben súlyos túlérzékenység (pl. anaphylaxia vagy anaphylaxiás reakciók) szerepel (lásd 6.1 pont).

Korábbi fennálló májbetegség vagy májkárosodás (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májkárosodás

A májkárosodás kockázata miatt a Zinbryta alkalmazása korlátozott (lásd 4.1 pont).

A Zinbryta-val kezelt betegeknél súlyos májkárosodás fordult elő, beleértve a szérum transzaminázszintek emelkedését, valamint az autoimmun hepatitis és a fulmináns májelégtelenség

halálos kimenetelű eseteit is (lásd 4.8 pont). Ilyen esetek röviddel a kezelés megkezdése után, ismételt kezelésben részesülő betegeknél, és több hónappal a kezelés leállítása után is előfordultak.

A Zinbryta-kezelés megkezdése előtt a szérum transzaminázok (ALAT és ASAT) és az összbilirubin szintjét meg kell mérni, és a betegeknél el kell végezni a hepatitis B (HBV) és C (HCV) szűrését. A kezelés megkezdése nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknél az ALAT vagy ASAT szintje eléri vagy meghaladja a normál tartomány felső határának (upper limit of normal, ULN) 2-szeresét. A korábbi fennálló májkárosodásban szenvedő betegeknél a Zinbryta-kezelés ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV vagy a HCV vizsgálat eredménye pozitív, ajánlott a HBV vagy a HCV kezelésében jártas szakorvossal konzultálni. A kezelés megkezdése nem javasolt olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében a sclerosis multiplexen kívül egyéb, egyidejűleg fennálló autoimmun betegségek szerepelnek.

A betegek szérum transzaminázszintjeit és összbilirubinszintjeit a kezelés során legalább havonta, és az egyes gyógyszerbeadási időpontokhoz a lehető legközelebbi időpontban, illetve klinikailag indokolt esetben gyakrabban, valamint a Zinbryta utolsó dózisát követő 6 hónapig monitorozni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél az ALAT vagy ASAT szintje meghaladja az ULN 3-szorosát, a bilirubinszinttől függetlenül, a kezelés abbahagyása javasolt.

A betegeket tájékoztatni kell a májkárosodás kockázatáról, a rendszeres ellenőrzések szükségességéről, valamint fel kell hívni a figyelmüket a májműködési zavarra utaló panaszokra és tünetekre. Ha a betegnél májműködési zavarra utaló panaszok vagy tünetek alakulnak ki (pl. magyarázat nélküli hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, anorexia vagy icterus és/vagy sötét színű vizelet), javasolt a szérum transzaminázszinteket azonnal megmérni, az eredménytől függően a Zinbryta-kezelést leállítani, és a beteget azonnal hepatológushoz utalni.

Megfontolandó a kezelés leállítása azoknál a betegeknél, akiknél nem sikerül megfelelő terápiás választ elérni, vagy akik nem vesznek részt a májműködés ellenőrzésére előírt vizsgálatokon.

Óvatosság szükséges ismerten hepatotoxikus potenciálú gyógyszerek, köztük a vény nélkül kapható készítmények és a gyógynövény tartalmú készítmények Zinbryta-val történő egyidejű alkalmazásakor (lásd 4.5 pont).

Lásd alább, az „Oktatási útmutató” című szakaszban a hepaticus kockázat kezelésére vonatkozó orvosoknak szóló útmutató és a betegkártya részleteit, amelyek használata javasolt a gyógyszer alkalmazása esetén.

Oktatási útmutató

Gondoskodni kell arról, hogy minden, a Zinbryta-t rendelni szándékozó orvos ismerje a hepaticus kockázat kezelésére vonatkozó orvosoknak szóló útmutató tartalmát.

Az orvosnak meg kell beszélnie a betegekkal a májkárosodás kockázatát, és át kell adnia a betegekknek egy betegkártyát.

A kártya tájékoztatja a betegeket a súlyos májkárosodás kockázatáról és annak lehetséges tüneteiről, így a betegek értesülnek azokról a helyzetekről, amikor időben fel kell keresniük egy egészségügyi szakembert. Továbbá a kártya elmagyarázza a májfunkció monitorozásának szükségességét, és a betegeket a havi vérvizsgálataik betartásának fontosságára tanítja.

Bőrreakciók

Néhány esetben súlyos bőrreakciókról (pl. hámló bőrküetés vagy dermatitis, toxikus bőrküetés) számoltak be a Zinbryta alkalmazása során. A bőrreakciók standard ellátással, ideértve a lokális vagy szisztémás szteroidokkal történő kezelést is, rendszerint megszűntek. Ha a betegnél diffúz vagy erős gyulladásszerű kiütés alakul ki, szükségessé válhat a beteg dermatológushoz történő átirányítása, valamint a Zinbryta-kezelés befejezése (lásd 4.8 pont).

Depresszió

A Zinbryta csak óvatosan adható a korábban vagy aktuálisan depressziós kórképekben szenvedő betegeknek. A Zinbryta-val kezelt betegeket figyelmeztetni kell, hogy azonnal tájékoztassák a gyógyszer felíró kezelőorvosukat az újonnan fellépő vagy súlyosbodó depresszió bármely tünetéről és/vagy szuicid készletéről. Ha súlyos depresszió és/vagy szuicid készlet alakul ki, mérlegelni kell a Zinbryta-kezelés befejezését (lásd 4.8 pont).

Fertőzések

Néhány esetben súlyos fertőzésekről (pl. pneumonia és bronchitis) számoltak be a Zinbryta alkalmazása során. Ha súlyos fertőzés alakul ki, a fertőzés megszűnéséig szükségessé válhat a Zinbryta-kezelés felfüggesztése.

A Zinbryta-val kezelt betegeknél tuberculosis fertőzésről számoltak be. Azoknál a betegeknél, akik korábban tuberculosisban szenvedtek, vagy a betegség endémiás területein élnek, a kezelés megkezdése előtt aktív tuberculosis szűrését kell végezni, és a betegeket a kezelés ideje alatt monitorozni kell.

A súlyos, aktív fertőzésben szenvedő betegeknél mérlegelni kell a Zinbryta-kezelés megkezdésének késleltetését (lásd 4.8 pont).

Immunhiányos szindrómákban szenvedő betegeknél a Zinbryta-val nem végeztek vizsgálatot.

Autoimmun haemolyticus anaemia

Zinbryta-val kezelt betegeknél autoimmun haemolyticus anaemiáról számoltak be, amely a standard kezelésre és a Zinbryta alkalmazásának abbahagyására rendeződött.

Amennyiben a betegnél autoimmun haemolyticus anaemiára utaló jelek és tünetek alakulnak ki (például sápadtság, fáradtság, sötét színű vizelet, icterus, légszomj), meg kell fontolni a beteg szakorvoshoz irányítását és a Zinbryta-kezelés leállítását (lásd 4.8 pont).

Emésztőrendszeri betegségek

A Zinbryta alkalmazásakor colitis megjelenéséről számoltak be. A colitis a Zinbryta-kezelés befejezésére és standard kezelésre javult. A colitis tüneteit (pl. hasi fájdalom, láz, hosszú ideig fennálló hasmenés) mutató betegeket ajánlott szakorvoshoz átirányítani (lásd 4.8 pont).

Lymphopenia

A Zinbryta-val folytatott klinikai vizsgálatok során megfigyelt lymphopenia leggyakrabban enyhe vagy közepes súlyosságú ($\geq 500/\text{mm}^3$) volt. Hosszú ideig fennálló súlyos lymphopeniát ($< 500/\text{mm}^3$) a Zinbryta-val folytatott klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg. Elővigyázatosságból azonban 3 havonta a teljes vérkép monitorozása javasolt.

A Zinbryta-kezeléssel összefüggésbe hozható progresszív multifokális leukoencephalopathia kockázatát nem igazolták.

Segédanyagokra vonatkozó megfontolások

A készítmény adagonként 0,14 mmol nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes, így a csökkentett nátriumtartalmú diétát követő betegek is alkalmazhatják.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem várható, hogy a Zinbryta májenzimek általi metabolizmuson, vagy a vesén keresztüli elimináción esik át. A Zinbryta és a tüneti SM kezelések egyidejű alkalmazására vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre.

Májkárosodás

A Zinbryta-t más hepatotoxikus gyógyszerekkel együtt alkalmazó betegeknél májkárosodás esetei fordultak elő, bár ezeknek a gyógyszerek a szerepe bizonytalan. Óvatosság szükséges ismerten

hepatotoxikus potenciálú gyógyszerek, köztük a vény nélkül kapható készítmények és a gyógynövény tartalmú készítmények Zinbryta-val történő egyidejű alkalmazásakor (lásd 4.4 pont).

Immunizálások

A Zinbryta-val folytatott kezelés ideje alatt az élő vírust tartalmazó vakcinákkal végzett immunizálások biztonságosságát nem vizsgálták. Élő vírust tartalmazó vakcinákkal végzett védőoltások alkalmazása a kezelés alatt és az utolsó dózist követő 4 hónapig nem javasolt.

Egy klinikai vizsgálatban a hosszú távú Zinbryta-kezelésben részesülő betegek (n = 90) megfelelő immunválaszt adtak az inaktivált, trivalens szezonális influenza elleni védőoltásra. A szezonális influenza elleni védőoltással szembeni immunválasz nagyságrendje, valamint a szerokonverzió áttesztelt, és szerológiai védelemmel rendelkező betegek aránya összemérhető volt az egészséges önkéntesek populációjánál megfigyelttel. A Zinbryta-val kezelt betegek kaphatnak előtt kórokozót tartalmazó vakcinákat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Zinbryta terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek a reprodukciós toxicitás vonatkozásában nem jeleznek direkt vagy indirekt káros hatásokat (lásd 5.3 pont).

A Zinbryta csak akkor alkalmazandó terhesség alatt, ha a potenciális előnyök meghaladják a magzatra eső potenciális kockázatot.

Szoptatás

A rendelkezésre álló toxikológiai adatok laktáló makakóknál a daklizumab anyatejbe történő kiválasztódását mutatták (a részleteket lásd az 5.3 pontban). Nem ismert, hogy a Zinbryta kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Noha a humán IgG kiválasztódik az emberi anyatejbe, ám a közzétett adatok arra utalnak, hogy az anyatejben lévő antitestek számottevő mennyiségben nem jutnak be az újszülött és a csecsemő keringésébe. Az újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Ha egy nő a Zinbryta-kezelés ideje alatt szoptatni kíván, figyelembe kell venni a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Állatkísérletekben fertilitási indexek alapján nem észleltek a hím vagy nőstény fertilitásra gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Nem állnak rendelkezésre adatok a Zinbryta humán termékenységre gyakorolt hatásairól.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zinbryta nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A placebokontrollos vizsgálatban (a SELECT vizsgálat) 417 beteg (150 mg, n = 208; 300 mg, n = 209; minden 4. héten) kapott Zinbryta-t legfeljebb 1 évig. A hatóanyag-kontrollos vizsgálatban (a DECIDE vizsgálat) 919 beteg kapott Zinbryta-t (150 mg, minden 4. héten), és 922 beteg kapott béta-1a interferont intramuscularisan (hetente 30 mikrogramm) legalább 2, de legfeljebb 3 évig.

A Zinbryta-val kezelt betegeknél a kezelés befejezéséhez vezető leggyakoribb mellékhatások a hepaticus reakciók, ideértve a szérum transzaminázok szintjének emelkedését (5%) is, valamint a bőrt érintő reakciók (4%) voltak (lásd 4.4 pont).

A Zinbryta-kezelés esetén a leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: bőrkiütés, emelkedett alanin-aminotranszferáz (ALAT)-szint, depresszió, nasopharyngitis, felső légúti fertőzés, influenza, oropharyngealis fájdalom és lymphadenopathia.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakoriság és előfordulás alapján a MedDRA szervrendszerek szerint, a MedDRA előnyben részesített kifejezéseivel kerülnek bemutatásra. Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A mellékhatások előfordulási gyakorisága az alábbi kategóriák szerint van kifejezve:

- Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)
- Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
- Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
- Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)
- Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)
- Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

1. táblázat: A Zinbryta 150 mg alkalmazása során jelentett mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Felső légúti fertőzés†	Nagyon gyakori
	Nasopharyngitis†	Nagyon gyakori
	Pneumonia	Gyakori
	Légúti fertőzés	Gyakori
	Bronchitis	Gyakori
	Vírusfertőzés	Gyakori
	Influenza†	Gyakori
	Laryngitis	Gyakori
	Tonsillitis†	Gyakori
	Pharyngitis	Gyakori
	Folliculitis	Gyakori
	Rhinitis*	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lymphadenopathia†	Gyakori
	Lymphadenitis	Gyakori
	Anaemia*	Gyakori
	Autoimmun haemolyticus anaemia	Nem gyakori
Pszichiátriai kórképek	Depresszió*	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Oropharyngealis fájdalom†	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Diarrhoea	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Dermatitis	Gyakori
	Allergiás dermatitis	Gyakori
	Ekzema†	Gyakori
	Psoriasis	Gyakori
	Seborrhoeás dermatitis†	Gyakori
	Bőrhámlás	Gyakori
	Bőrkiütés*†	Gyakori
	Maculopapularis bőrkiütés	Gyakori
	Acne†	Gyakori
	Erythema	Gyakori
	Pruritus	Gyakori
	Bőrszárazság	Gyakori
	Hámló bőrkiütés	Nem gyakori
	Toxikus bőrkiütés	Nem gyakori
	Nummularis ekzema	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz*	Gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett transzaminázszintek	Nagyon gyakori
	Autoimmun hepatitis	Nem gyakori
	Fulmináns hepatitis	Nem ismert
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	Kóros májfunkciós vizsgálati eredmény	Nagyon gyakori
	Csökkent lymphocytaszám	Gyakori

*A placebóhoz képest $\geq 2\%$ -kal magasabb incidenciával figyelték meg

†Az (intramuscularis) béta-1a interferonhoz képest $\geq 2\%$ -kal magasabb incidenciával figyelték meg

Egyes mellékhatások leírása

Májkárosodás

Zinbryta-val kezelt betegeknél súlyos májkárosodás fordult elő, beleértve az autoimmun hepatitis és a fulmináns májelégtelenség halálos kimenetelű eseteit is. Klinikai vizsgálatokban súlyos reakciókat, ideértve az autoimmun hepatitiset, a hepatitiset és az icterust is, a betegek 1,7%-ánál figyelték meg.

A klinikai vizsgálatokban a szérumban transzaminázszintek emelkedése a kezelés során bármikor, és a Zinbryta utolsó dózisát követő 6 hónapig előfordult. A legtöbb betegnél enyhe mértékű, legfeljebb az

ULN 3-szorosa alatti avagy azt elérő emelkedés fordult elő és spontán rendeződött. Klinikai vizsgálatokban a Zinbryta-val kezelt betegeknek nagyobb gyakorisággal jelentettek ALAT/ASAT emelkedést a placebóval vagy az (intramuscularis) béta-1a interferonnal összehasonlítva. A kezelés gyógyszer-eredetű májbetegségek miatti abbahagyásának előfordulása a Zinbryta-val kezelt betegeknek 5%, az (intramuscularis) béta-1a interferonnal kezelt betegeknek 4% volt.

2. táblázat: A klinikai vizsgálatokban megfigyelt maximális ALAT- vagy ASAT emelkedés kumulatív incidenciája (laboratóriumi adatok alapján)

	Daklizumab 150 mg (N = 1943)	Béta-1a interferon (N = 922)	Placebo (N = 204)
Teljes expozíció (betegév)	7011	1884	210
$\geq 3 \times \text{ULN}$	13,6%	8,5%	3,4%
$> 5 \times \text{ULN}$	9,0%	3,4%	0,5%
$> 10 \times \text{ULN}$	4,3%	1,3%	0,0%
$> 20 \times \text{ULN}$	1,4%	0,4%	0,0%
ASAT vagy ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ és összbilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$	0,77%	0,1%	0,5%

Bőrreakciók

A klinikai vizsgálatokban a Zinbryta-kezelés a placebóval és a béta-1a interferonnal összehasonlítva növelte a bőrreakciók [18% vs. 13% (placebo); 37% vs. 19% (béta-1a interferon (intramuscularis))] és a súlyos bőrreakciók [$< 1\%$ vs. 0% (placebo); 2% vs. $< 1\%$ (béta-1a interferon (intramuscularis))] előfordulási gyakoriságát.

A leggyakoribb bőrreakció a bőrkiütés, a dermatitis és az ekzema volt. A betegek többségénél enyhe vagy közepesen súlyos bőrreakció fordult elő. A kezelés bőrreakciók miatti abbahagyásának aránya 4% volt a Zinbryta-val kezelt betegeknek.

Depresszió

A klinikai vizsgálatokban a Zinbryta-kezelés növelte a depresszió előfordulási gyakoriságát [5% vs. 1% (placebo); 8% vs. 6% (béta-1a interferon (intramuscularis))] a súlyos depressziós reakciók előfordulási gyakorisága $< 1\%$ volt a Zinbryta alkalmazása esetén.

Fertőzések

A klinikai vizsgálatokban a Zinbryta-kezelés a placebóval és a béta-1a interferonnal összehasonlítva növelte a fertőzések [50% vs. 44% (placebo); 65% vs. 57% (béta-1a interferon (intramuscularis))] és a súlyos fertőzések [$< 3\%$ vs. 0% (placebo); 4% vs. $< 2\%$ (béta-1a interferon (intramuscularis))] előfordulási gyakoriságát. A fertőzések leggyakoribb típusai a felső légúti fertőzések és a vírusfertőzések voltak. A fertőzések medián időtartama a kezelési csoportok között hasonló volt. A fertőzések és súlyos fertőzések aránya az idő előrehaladtával nem emelkedett. A fertőzésben szenvedő betegek többsége folytatta a Zinbryta-kezelést. A Zinbryta-kezelés fertőzés miatti abbahagyása $< 1\%$ volt.

Autoimmun haemolyticus anaemia

A klinikai vizsgálatok során Zinbryta-val kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál autoimmun haemolyticus anaemiáról számoltak be.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A klinikai vizsgálatokban Zinbryta-val kezelt betegeknek a súlyos colitis fokozott előfordulásáról ($< 1\%$) számoltak be.

Lymphadenopathia

A klinikai vizsgálatokban a Zinbryta-kezelés növelte a lymphadenopathia előfordulását, melynek kialakulása a teljes kezelési idő alatt előfordult. A kezelés lymphadenopathia miatti abbahagyásának

aránya < 1% volt a Zinbryta-val kezelt betegeknel. A lymphadenopathiában szenvedő betegek többsége folytatta a Zinbryta-kezelést, és az esetek többsége 3 hónapon belül rendeződött.

Immunogenitás

A DECIDE vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a betegeknel a 4. héten és ezt követően körülbelül minden 3. hónapban vizsgálták a gyógyszer- (daklizumab-) ellenes antitesteket. A kezelés következtében megjelenő gyógyszerellenes antitesteket és semlegesítő antitesteket a vizsgálati betegek sorrendben 19%-ánál (175/913) és 8%-ánál (71/913) figyeltek meg. A kezelés következtében megjelenő gyógyszerellenes antitestválaszok többsége átmeneti (12% [110/913]), míg a fennmaradó kisebb hányad (7% [65/913]) tartós volt. Az értékelhető betegek közül a kezelés következtében megjelenő semlegesítő antitestválaszok többsége átmeneti (6% [56 a 913-ból]), míg a betegek 2%-ánál (15 a 913-ból) tartós volt. A kezelés következtében megjelenő gyógyszerellenes antitestválaszok és neutralizáló antitestválaszok túlnyomórészt a kezelés első éve alatt fordultak elő, és gyakoriságuk a Zinbryta-kezelés folytatásával csökkent.

A neutralizáló antitesteket termelő betegeknel a daklizumab-clearance átlagosan 19%-kal emelkedett (lásd 5.2 pont). Nem volt nyilvánvaló összefüggés a gyógyszerellenes antitestek vagy a neutralizáló antitestek kialakulása és a daklizumabra adott klinikai válasz, a mellékhatások és a daklizumab farmakodinámiás profilja között.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolással kapcsolatban szerzett tapasztalatokról szóló jelentések korlátozottak. A subcutan alkalmazott 300 mg, illetve az intravénásan alkalmazott 400 mg fölötti adagok biztonságosságát nem értékelték. Az ez alatti adagok jól tolerálhatók voltak, akut toxicításra utaló bizonyíték nélkül. E szint fölött a lehetséges mellékhatások várhatóan megfelelnek a daklizumab SM-ben szenvedő betegekre vonatkozó biztonságossági profiljával.

Kezelés

Túlادagolás esetén a betegek orvosi felügyeletet igényelhetnek, valamint a megfelelő szupportív kezelést kell kapniuk.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszív szerek, interleukin-gátlók
ATC kód: L04AC01

Hatásmechanizmus

A daklizumab egy humanizált IgG1 monoklonális antitest, ami a CD25-höz (IL-2R α) kötődik és megakadályozza az IL-2-nek a CD25-höz való kötődését. A daklizumab a CD25-függő, nagy affinitású IL-2 receptor jelátvitel gátlásával modulálja az IL-2 jelátvitelt, ami így a közepes affinitású IL-2 receptoron keresztüli jelátvitel számára magasabb elérhető IL-2-szinteket eredményez. Ezen IL-2 jelátviteli mechanizmusok kulcsfontosságú hatásai, amelyek valószínűleg összefüggnek a daklizumab SM-ben mutatott terápiás hatásaival, magukban foglalják az aktivált T-sejtes válaszok szelektív antagonizmusát, valamint az immunregulátor CD56^{bright} természetes ölősejtek (natuural killer, NK) expanzióját, amelyekről kimutatták, hogy szelektíven csökkentik az aktivált T-sejtek mennyiségét. A daklizumab ezen együttes immunmodulációs hatásairól úgy vélik, hogy SM-ben mérséklék a központi

idegrendszeri kórfolyamatot, és ezáltal csökkentik a relapszusok előfordulási gyakoriságát és a mozgáskorlátozottság progresszióját.

Farmakodinámiás hatások

A klinikai vizsgálatokban a négyhetente, szubkután alkalmazott 150 mg Zinbryta farmakodinámiás hatásai összhangban álltak az IL-2 jelátvitel modulálásával, amelyet a CD-25 célreceptoroknak a keringő T-sejteken történő gyors és hosszan tartó szaturációja, valamint a szérumban IL-2 koncentráció hosszan tartó, körülbelül kétszeres emelkedése igazolt. Ezen felül, a CD56^{bright} NK-sejtek mennyiségének emelkedését, és a szabályozó T-sejtek (CD4⁺CD127^{low}FoxP3⁺ T-sejtekként meghatározva) mennyiségének csökkenését figyelték meg 2 héttel az első adagot követően, amelyhez a kezelési fázisban a CD56^{bright} NK-sejtek mennyiségének hosszan tartó, a kiindulási szinthez viszonyított ötszörös emelkedése, valamint a szabályozó T-sejtek mennyiségének körülbelül 60%-os csökkenése társult oly módon, hogy a kiindulási értékek az utolsó adagot követő körülbelül 20-24 hét elteltével álltak vissza. A Zinbryta-kezelés ideje alatt a nagyobb immunsejtcsoportok (T-, B- és NK-sejtek) átlagos sejtszáma a normálérték-tartományokon belül maradt, az össz-lymphocytaszám, valamint a T- és B-sejtek száma átlagosan ≤10%-kal csökkentek a kiindulási értékekhez képest a kezelés első éve alatt. Az össz-lymphocytaszám a Zinbryta (150 mg) utolsó adagja után körülbelül 8-12 héttel tért vissza a kiindulási szintre. A SELECT vizsgálatban a placebóval kezelt betegek 4%-ánál, a Zinbryta-val kezelt betegek 5%-ánál, illetve a DECIDE vizsgálatban a béta-1a interferonnal (intramuscularisan) kezelt betegek 9%-ánál és a Zinbryta-val kezelt betegek 8%-ánál alakult ki $0,8 \times 10^9$ sejt/l értékű (nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia [Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE] szerinti 2-es fokozat; legalább egy mérés esetén) össz-lymphocytaszám. A CD56^{bright} NK-sejtek változásának eredményeként az NK-sejtek teljes száma körülbelül 1,5-szeresére nőtt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Zinbryta hatásosságát két vizsgálat (SELECT és DECIDE) igazolták RSM-ben szenvedő betegeknél. A kettős vak, randomizált elrendezésű, placebo-kontrollos SELECT vizsgálatot 52 héten keresztül négyhetente adott 150 mg (n = 208) vagy 300 mg (n = 209) Zinbryta-val vagy placebóval (n = 204) végezték. A kettős vak, randomizált elrendezésű, párhuzamos csoportokkal, hatóanyag kontroll mellett végzett DECIDE vizsgálatot legalább 2 és legfeljebb 3 évig (96-144 hét) négyhetente adott 150 mg Zinbryta-val (n = 919) vagy hetente adott 30 mikrogramm (n = 922) béta-1a interferonnal végezték. A vizsgálatok elrendezése és a kiindulási jellemzők a 3. táblázatban kerülnek bemutatásra.

3. táblázat: A SELECT és a DECIDE vizsgálatok elrendezése és kiindulási jellemzői

Vizsgálat neve	SELECT	DECIDE
Vizsgálati elrendezés		
Kezelés	52 hét	96-144 hét
Körelőzmény	RSM-ben szenvedő betegek, akiknek legalább 1 relapszusuk (klinikai és/vagy MRI) volt a randomizációt megelőző évben, és EDSS-pontszámuk 0-5,0 között van. A DECIDE vizsgálatban a vizsgálatot megelőző 3 évben legalább 2 relapszusra (amelyből egy klinikai relapszus) is szükség volt.	
Kiindulási jellemzők		
Átlagos életkor (év)	35,7	36,3
A betegség fennállásának átlagos időtartama (év)	4,1	4,2

A relapszusok átlagos száma a vizsgálatot megelőző 12 hónapban	1,4	1,6
Medián EDSS-pontszám	2,5	2,0
≥ 3,5 EDSS-pontszámmal bírók aránya	36%	30%
≥ 1 gadolíniumot halmozó léziót mutatók aránya (átlag)	44% (1,8)	46% (2,1)
A vizsgálatot megelőző évben ≥ 2 relapszust mutatók aránya	31%	46%
Korábbi betegségmódosító terápiában részesültek aránya (%)	20%	41%

A SELECT vizsgálat eredményei a 4. táblázatban kerülnek bemutatásra. A négyhetente adott 150 mg Zinbryta-val folytatott kezelés a placebohoz viszonyítva szignifikánsan csökkentette az éves relapszusrátát (annualised relapse rate, ARR) és a relapszus kockázatát. Továbbá, a Zinbryta-val kezelt betegeknek statisztikailag szignifikáns hatás volt megfigyelhető a 24 hetes igazolt rokkantsági progresszióban, 0,24 [95%-os CI: 0,09, 0,63] relatív házárd mellett. A 150 mg-os dózishoz képest a 300 mg-os dózis nem járt további előnyökkel.

4. táblázat: A SELECT vizsgálat klinikai és MRI eredményei (az 52. héten)

	Placebo	Zinbryta 150 mg	p-érték
Klinikai végpontok			
Betegek száma	196	201	
Éves relapszusráta	0,458	0,211	p < 0,0001
Arányhányados [95%-os CI]		0,461 [0,318, 0,668]	
A relapszusmentes betegek aránya	64%	81%	p < 0,0001
Relatív házárd* [95%-os CI]		0,45 [0,30, 0,67%]	
24 hetes igazolt rokkantsági progressziót mutatók aránya	11%	2,6%	p = 0,0037
Relatív házárd [95%-os CI]		0,24 [0,09, 0,63]	
12 hetes igazolt rokkantsági progressziót mutatók aránya	13%	6%	p = 0,0211
Relatív házárd [95%-os CI]		0,43 [0,21, 0,88]	
Az MSIS-29 fizikális pontszám átlagos változása	3,0 pontos romlás	1,0 pontos javulás	p = 0,0008
MRI végpontok[#]			
Új vagy újonnan megnövekedett T2 hiperintenzív léziók számának átlaga	8,13	2,4	p < 0,0001
Léziók arányának átlaga [95%-os CI]		0,30 [0,22, 0,40]	
Gadolíniumot halmozó új T1 léziók számának átlaga a 8. és 24. hét között (havi MRI felvételeken)	4,79	1,46	p < 0,0001

Léziók arányának átlaga [95%-os CI]		0,31 [0,20, 0,48]	
--	--	----------------------	--

* Relapszus kockázatának relatív házárdja

#Az MRI értékelések minden végpont esetén értékelhető adatállományon alapultak; gadolíniumot halmozó T1 léziók esetén: MRI-intenzív populáció

Az 5. táblázat és az 1-2. ábrák a DECIDE vizsgálat eredményeit mutatják be. A béta-1a interferonnal (intramuscularisan) kezelt betegekkel összehasonlítva a Zinbryta szignifikánsan csökkentette az éves relapszusrátát és a relapszusok kockázatát. Továbbá, a Zinbryta-val kezelt betegeknél statisztikailag szignifikáns hatás volt megfigyelhető a 24 hetes igazolt rokkantsági progresszióban, 0,73 [95%-os CI: 0,55, 0,98] relatív házárd mellett. A 96. héten a Zinbryta statisztikailag szignifikánsan csökkentette az új vagy újonnan megnövekedett T2 hiperintenzív léziók számát, a gadolíniumot halmozó új T1 léziók számát, valamint az új T1 hipointenzív léziók átlagos számát. Továbbá, az (intramuscularis) béta-1a interferonnal összehasonlítva a Zinbryta csökkentette a SM fizikális hatásának betegek által jelentett klinikailag jelentős romlását (a 96. héten az MSIS-29 fizikális pontszámában $\geq 7,5$ pontos romlás a kiindulási értéktől).

5. táblázat: A DECIDE vizsgálat klinikai és MRI eredményei (96-144. hét) (Egyéb jelzés hiányában az értékek a 96. heti eredményekre vonatkoznak)

	Béta-1a interferon (intramuscularis) 30 mikrogramm	Zinbryta 150 mg	p-érték
Klinikai végpontok			
Betegek száma	922	919	
Éves relapszusráta*	0,393	0,216	p < 0,0001
Arányhányados* [95%-os CI]		0,550 [0,469, 0,645]	
A relapszusmentes betegek aránya	59%	73%	p < 0,0001
Relatív házárd#* [95%-os CI]		0,59 [0,50, 0,69]	
24 hetes igazolt rokkantsági progressziót mutatók aránya	12%	9%	p = 0,03
Relatív házárd* [95%-os CI]		0,73 [0,55, 0,98]	
12 hetes igazolt rokkantsági progressziót mutatók aránya	14%	12%	p = 0,16
Relatív házárd* [95%-os CI]		0,84 [0,66, 1,07]	
Az MSIS-29 fizikális pontszám klinikailag jelentős romlását ($\geq 7,5$ pont) mutató betegek százalékos aránya	23%	19%	p = 0,018
Esélyhányados [95%-os CI]		0,76 [0,60, 0,95]	
MRI végpontok†			
Új vagy újonnan megnövekedett T2 hiperintenzív léziók számának átlaga	9,44	4,31	p < 0,0001
Léziók arányának átlaga [95%-os CI]		0,46 [0,39, 0,53]	

Gadolíniumot halmozó új T1 léziók számának átlaga	1,0	0,4	p < 0,0001
Esélyhányados [95%-os CI]		0,25 [0,20, 0,32]	
Új T1 hipointenzív léziók számának átlaga	4,43	2,13	p < 0,0001
Léziók arányának átlaga [95%-os CI]		0,48 [0,42, 0,55]	

* Az arányok és kockázatcsökkenések/végpontok a 144. hétig tartó kezelési időszakra számítottak.

Relapszusok kockázatának relatív házárdja.

† Az MRI értékelések minden végpont esetén értékelhető adatállományon alapultak.

A SELECT és DECIDE vizsgálatok alcsoportelemzései igazolták a Zinbryta placebóval és az (intramuscularis) béta-1a interferonnal összehasonlított konzisztens hatását a demográfiai paraméterek és az SM betegség jellemzői által meghatározott alcsoportok között. A DECIDE vizsgálat alcsoportelemzésében az éves relapszusrátának és az új vagy újonnan megnövekedett T2 hiperintenzív léziók számának statisztikailag szignifikáns csökkenését figyelték meg az (intramuscularis) béta-1a interferonnal összehasonlítva az alcsoportok között (nem, életkor, korábbi SM betegségmódosító terápia és betegségaktivitási szintek).

Habár a rokkantsági progresszióra gyakorolt hatást főként a < 3,5 kiindulási EDSS pontszámmal rendelkező betegeknél figyelték meg, a hatásosságát kimutatták olyan relapszáló másodlagos progresszív SM-ben (SPMS) szenvedő betegeknél, akiket a következők szerint határoztak meg: kiindulási EDSS pontszám $\geq 3,5$ és az alábbi három tényező közül legalább egy megléte: 24 hetes igazolt EDSS pontszám romlás, vagy $\geq 20\%$ -os hanyatlás a Timed 25-foot Walk (T25FW: 25 láb, azaz 7,62 méter megtétele időre) teszt során, vagy $\geq 20\%$ -os hanyatlás a 9-Hole Peg Test (9-HPT: 9 lyuk rúd teszt) vizsgálat során.

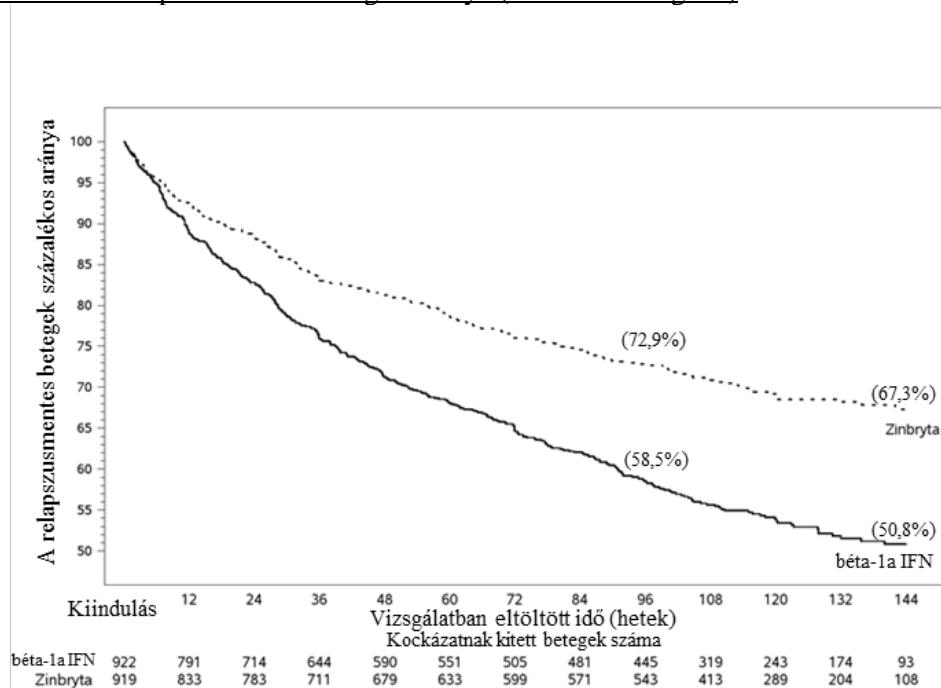
Hatásosság erősen aktív betegségben szenvedő betegeknél

Az erősen aktív betegség meghatározása a következő volt:

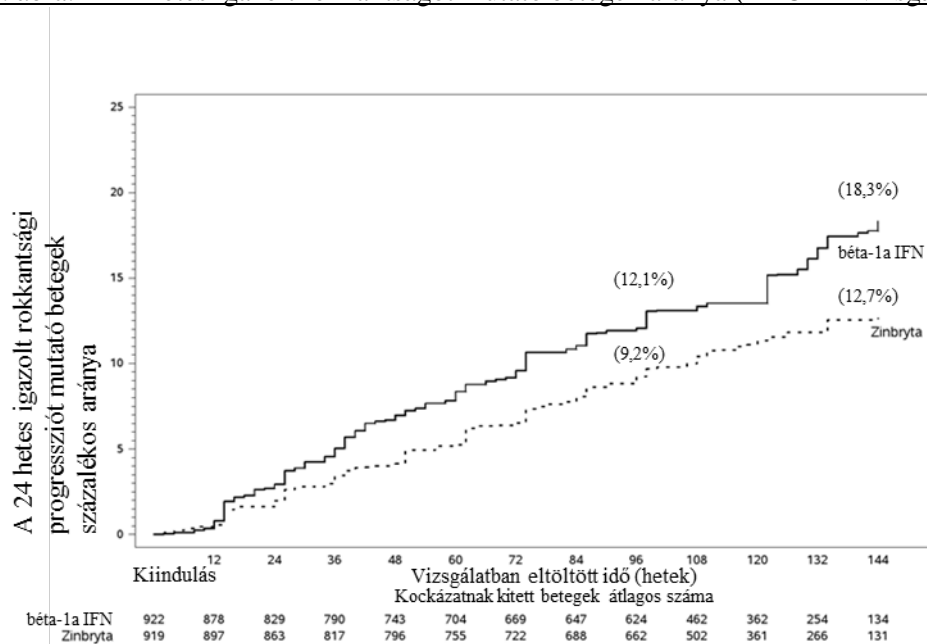
- 1 éven belül 2 vagy több relapszust, valamint az agyi MRI-n 1 vagy több, gadolíniumot halmozó léziót mutató betegek; vagy
- Korábbi, teljes és megfelelő (legalább 1 év) betegségmódosító terápiára nem reagáló betegek, akiknek az előző évben, a kezelés ideje alatt legalább 1 relapszusuk volt, valamint a koponya MRI-n legalább 9, T2 hiperintenzív léziójuk vagy legalább 1, gadolíniumot halmozó léziójuk volt, vagy akiknél az előző évben nem változott vagy emelkedett a relapszusrata az azt megelőző 2 évhez viszonyítva.

A DECIDE vizsgálatból származó klinikai vizsgálati adatok igazolták a konzisztens kezelési hatásokat az erősen aktív betegségben szenvedők alcsoportjában. Az intramuscularis béta-1a interferonnal (n = 440) összehasonlítva a Zinbryta (n = 404) a következő jellemzők csökkenéséhez vezetett: éves relapszusrata (arányhányados 0,52 [95%-os CI: 0,42, 0,64], p < 0,0001), új vagy újonnan megnövekedett T2 hiperintenzív léziók száma (léziók arányának átlaga 0,46 [95%-os CI: 0,37, 0,57], p < 0,0001), és 24 hetes igazolt rokkantsági progresszió (relatív házárd 0,60 [95%-os CI: 0,40, 0,89], p = 0,012).

1. ábra: A relapszusmentes betegek aránya (DECIDE vizsgálat)



2. ábra: A 24 hetes igazolt rokkantságot mutató betegek aránya (DECIDE vizsgálat)



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Zinbryta vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A daklizumab farmakokinetikája jól jellemezhető egy, az elsőrendű felszívódást és az eliminációt mutató kéttényezős modellel.

Felszívódás

A daklizumab subcutan beadását követően a maximális szérumszint (T_{max}) elérésének medián ideje 5 és 7 nap közé esett. A subcutan alkalmazott 150 mg daklizumab abszolút biohasznosulása körülbelül 90% volt egy, a subcutan és az intravénás adagolásokról végzett vizsgálatok közötti populációs farmakokinetikai elemzés alapján.

Eloszlás

A négyhetenkénti 150 mg daklizumab subcutan alkalmazását követően a daklizumab dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszintjét a 4. dózissal érték el, és az egyszeri dózissal összehasonlítva a daklizumab körülbelül 2,5-szeres szintig akkumulálódott. A dinamikus egyensúlyi állapotban a daklizumab átlagos maximális szérumszintje (C_{max}), minimális szérumszintje (C_{min}), valamint az adagolási intervallumra felvett szérumszint-ido görbe alatti területi (AUC_{tau}) értékei sorrendben körülbelül 30 mikrogramm/ml, 15 mikrogramm/ml és 640 nap*mikrogramm/ml voltak, körülbelül 40%-os betegek közötti variabilitással (% CV).

A vizsgálatok közötti populációs farmakokinetikai elemzés alapján a daklizumab dinamikus egyensúlyi térfogati megoszlása 6,34 l volt egy 68 kg testtömegű betegben (az értékelt betegek körülbelüli középértéke). A kis megoszlási térfogat azt jelzi, hogy a daklizumab elsősorban a vascularis és interstitialis terekre korlátozódik.

Biotranszformáció

A daklizumab metabolizmusának pontos útjait nem jellemezték. A daklizumab, mint IgG1 monoklonális antitest várhatóan peptidekké és aminosavakká történő lebomlásra esik át az endogén IgG-vel azonos módon. Nem várható, hogy a daklizumab olyan májenzimek általi metabolizmuson esik át, mint amilyenek a CYP izoenzimek (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Nem várható, hogy a daklizumab, mint IgG1 monoklonális antitest, a vesén keresztül eliminálódjon.

A vizsgálatok közötti populációs farmakokinetikai elemzés alapján a daklizumab clearance-értéke 0,212 l/nap, körülbelül 21 napos terminális felezési idővel. A semlegesítő antitesteket termelő betegeknél a daklizumab clearance-értéke átlagosan 19%-kal magasabb volt (lásd 4.8 pont, Immunogenitás).

Linearitás/non-linearitás

Az egyes vizsgálatokból származó eredményekkel konzisztens módon egy vizsgálatok közötti populációs farmakokinetikai elemzés azt jelezte, hogy a daklizumab-expozíció az 50 mg-100 mg subcutan dózistartományban több mint dózisarányos, a 100 mg-300 mg subcutan dózistartományban pedig dózisarányos.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

A daklizumab SM-ben szenvedő betegeknél négyhetente, subcutan adott 150 mg-os és 300 mg-os vizsgált kezeléseknél nem volt egyértelmű összefüggés a daklizumab-expozíció és a klinikai hatásossági végpontok (éves relapsusráta, T2 léziók és gadolíniumot halmozó léziók), vagy a jelentős biztonságossági végpontok (súlyos fertőzések, állapot, bőrrel kapcsolatos közepes vagy súlyos mellékhatások, és ASAT/ALAT > 5 × ULN) között.

Különleges betegcsoportok

Vese- vagy májkárosodás

Nem végeztek vizsgálatokat a daklizumab farmakokinetikájának értékelésére vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél. A daklizumab vesén keresztüli eliminációja vagy májenzimek általi metabolizmusa nem várható (lásd 4.2 pont).

Testsúly

A vizsgálatok közötti populációs farmakokinetikai elemzés alapján a testsúly a daklizumab-clearance betegek közötti variabilitásának kevesebb mint 40%-áért volt felelős. A DECIDE vizsgálatban nem

figyeltek meg jelentős különbséget az SM-ben szenvedő betegek testsúlykvartilis szerinti alcsoportjai között.

Életkor és nem

A vizsgálatok közötti populációs farmakokinetikai elemzés alapján a daklizumab farmakokinetikáját nem befolyásolta az életkor (tartomány: 18-66 év; n = 1670) vagy a nem (n = 567 férfi és 1103 nő).

Rassz

Nem figyeltek meg farmakokinetikai különbségeket japán és kaukázusi egészséges önkéntesek között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A preklinikai biztonságossági vizsgálatokat közönséges makákókkal folytatták le, mert a daklizumab fajspecifikusan csak az emberi vagy főemlős CD25-höz kötődik.

Karcinogenitás

A daklizumabban nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat. Majmokkal folytatott két, 9 hónapos vizsgálatban nem figyeltek meg preneoplasticus vagy neoplasticus szöveteket.

Mutagenitás

Genotoxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

Reprodukcióra kifejtett toxicitás

A daklizumab nem befolyásolta a hím és nőstény makákók reprodukciós kapacitását (AUC nőstényeknél 85-ször és hímeknél 100-szor magasabb volt, mint a klinikai dózis szerinti expozíció). Nem gyakorolt hatást a magzati fejlődésre, és nem volt teratogenitásra utaló bizonyíték sem. A daklizumab nem volt hatással az utód peri- és postnatalis fejlődésére a születéstől 6 hónapos korig. E vizsgálatokban az expozíció (AUC) a klinikai vizsgálatokban megfigyeltekhez képest 55–140-szeres tartományban mozgott. A daklizumabot 14 szoptató majomból 11-nek az anyatejéből kimutatták az anyai szérumszintek < 0,122%-os szintjén, és az utódoknál mellékhatások nem voltak megfigyelhetők.

Toxicológia

Makákókkal folytatott két, 9 hónapos vizsgálatban a daklizumabot subcutan alkalmazták kéthetente adott 10-200 mg/kg dózisokban.

A daklizumab krónikus alkalmazása valamennyi dózisban növelte a bőrrel kapcsolatos megfigyelések előfordulási gyakoriságát (a kontrollként szolgáló állatoknál megfigyeltekkel összehasonlítva). Ezen megfigyeléseket (a kontroll-állatokkal összehasonlítva száraz, vörös, kiemelkedő foltszerű bőrterületek, amelyek mikroszkóposan acanthosisnak/hyperkeratosisnak és szubakuttól krónikusig terjedő gyulladással feleltek meg) túlnyomórészt az enyhe vagy közepes súlyosságúnak jellemezték, egy esetet értékelték súlyosnak.

A ≥ 35 mg/kg (AUC a klinikai dózisonál 27-szer magasabb) dózissal kezelt majmok agyában és gerincvelőjében a mikroglia-aggregátumok háttérértéket meghaladó előfordulási gyakoriságának dózisfüggő növekedését figyelték meg. Egy, legfeljebb 12 hétig tartó felépülési időszakot követően reverzibilitást igazoltak. A majmokban a mikroglia-aggregátumok előfordulási gyakorisága vagy súlyossága nem növekedett az adagolás időtartamának növekedésével, valamint nem társult neuronális károsodással vagy neurológiai háttérű magatartási hatásokkal. A mikroglia-aggregátumok kis alcsoportja a majmokban nyilvánvaló funkcionális szövődmény nélküli microhaemorrhagiával társult.

In vitro feltáró vizsgálatok arra utalnak, hogy a mikroglia-aggregátumokat nem a daklizumab mikroglia sejtekre gyakorolt közvetlen hatása okozza, hanem ezek valószínűleg a lokálisan hozzáférhető IL-2 mennyiség emelkedésének tulajdoníthatók.

A mikroglia-aggregátumok klinikai jelentősége nem ismert, ugyanakkor majmokban a mikroszkópikus változásnak tulajdonítható káros neurológiai hatásokat nem figyeltek meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-szukcinát
Borostyánkősav
Nátrium-klorid
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

A Zinbryta az eredeti csomagolásban szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on) 30 napig tárolható. Szobahőmérsékletre történő felmelegítést követően a Zinbryta-t nem szabad visszatenni a hűtőszekrénybe.

Ha összesen több mint 30 napig szobahőmérsékleten tárolták, vagy ha nem ismert, hogy a Zinbryta mennyi ideig volt szobahőmérsékleten, akkor ki kell dobni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A szobahőmérsékleten való tárolással kapcsolatos további információkért lásd a 6.3 pontot.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 ml oldat I. típusú üveg előretöltött fecskendőben, gumidugattyúval és hőre lágyuló merev tűvédővel ellátva. A fecskendőre egy 29-gauge átmérőjű, 1,27 cm hosszú fix rögzítésű tű van erősítve.

Kiszerelések:

- Egy darab 150 mg-os előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolás.

- Három darab, egyenként 150 mg-os előretöltött fecskendőt tartalmazó háromhavi gyűjtőcsomagolás (3 darab, egyenként 1 fecskendőt tartalmazó doboz).

A Zinbryta Pen nevű rugós injekciós tollban egy darab Zinbryta előretöltött fecskendő található. Az injekciós toll belsejében lévő fecskendő 1 ml oldatot tartalmazó, I. típusú üvegből készült előretöltött fecskendő gumidugattyúval és hőre lágyuló, merev tűvédővel ellátva. A fecskendőre egy 29-gauge átmérőjű, 1,27 cm hosszú fix rögzítésű tű van erősítve.

Kiszerelések:

- Egy darab 150 mg-os előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolás.

- Három darab, egyenként 150 mg-os előretöltött injekciós tollat tartalmazó háromhavi gyűjtőcsomagolás (3 darab, egyenként 1 fecskendőt tartalmazó doboz).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. július 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
EGYESÜLT ÁLLAMOK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A hepaticus kockázat kezelésére vonatkozó orvosoknak szóló útmutató, a betegkártya és a tudomásulvételt igazoló nyomtatvány

A Zinbryta forgalomba hozatalát megelőzően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagországban egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktatóprogram tartalmát és formátumát illetően, beleértve a kommunikációs médiát, a kiértékelés módjait és a program bármely egyéb vonatkozását is.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az EU összes olyan tagállamában, ahol a Zinbryta-t forgalmazzák, a gyógyszert felíró valamennyi egészségügyi szakember megkapjon egy oktatási csomagot, melynek célja a súlyos (potenciálisan életveszélyes vagy halálos kimenetelű) májkárosodás kockázatának megelőzése és/vagy minimalizálása, valamint a betegek tájékoztatása ezekről az előre nem látható eseményekről. Az oktatási csomagnak a következő elemeket kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás és betegtájékoztató;
- A hepaticus kockázat kezelésére vonatkozó orvosoknak szóló útmutató;
- Betegkártya;
- Tudomásulvételt igazoló nyomtatvány.

A hepaticus kockázat kezelésére vonatkozó orvosoknak szóló útmutatónak a következőkről kell tájékoztatnia az egészségügyi szakembereket:

- A súlyos és potenciálisan halálos kimenetelű májkárosodás előre nem látható kockázata, amely a kezelés alatt bármikor és az utolsó adag alkalmazása után még több hónapig kialakulhat;
- A készítmény alkalmazása minden olyan betegnél ellenjavallt, aki korábban fennálló májbetegségben vagy májkárosodásban szenved;
- A kezelés megkezdése a sclerosis multiplexstől eltérő, más autoimmun betegségekben szenvedő betegeknél nem javasolt;
- A kezelés megkezdése előtt a betegeknél hepatitis B és C szűrésre van szükség, és a HBV- vagy HCV-fertőzést mutató betegeknél javasolni kell, hogy beszéljenek a hepatitis kezelésében jártas szakorvossal;
- A Zinbryta-kezelés megkezdése nem ajánlott olyan betegeknél, akiknél az ALAT vagy az ASAT szintje eléri vagy meghaladja az ULN 2-szeresét, és abba kell hagyni a kezelést azoknál a betegeknél, akiknél az ALAT vagy az ASAT szintje meghaladja az ULN 3-szorosát;
- A legalább havonta (vagy klinikailag indokolt esetben gyakrabban), az egyes gyógyszerbeadási időpontokhoz a lehető legközelebbi időpontban elvégzett, valamint az utolsó adag beadása után további 6 hónapon át végzett májfunkciós vizsgálatok (ASAT-, ALAT- és összbilirubinszintek) fontossága;
- A Zinbryta-kezelésben részesülő, és potenciális májkárosodásra utaló panaszokat és tüneteket mutató betegek kezelésének módja, beleértve a kezelés leállítását, a kiegészítő kezelés esetleges megfontolását, valamint a beteg azonnali hepatológushoz utalását is;
- Az elővigyázatosság szükségessége egyéb hepatotoxikus gyógyszerek egyidejű alkalmazás esetén;

- A Zinbryta-kezelés megkezdése előtt a betegeknek át kell adni a betegkártyát és a tudomásulvételt igazoló nyomtatványt és meg kell velük beszélni ezek tartalmát. Tájékoztatni kell őket a májkárosodás kockázatáról, a rendszeres ellenőrzések szükségességéről, valamint a májműködési zavarra utaló panaszokról és tünetekről.

A **betegkártyával** szemben támasztott követelmények:

- Úgy kell kialakítani, hogy segítségével az orvosok a beteg számára érthető információkat tudjanak közölni;
- Tájékoztatnia kell a betegeket a súlyos és potenciálisan halálos kimenetelű májkárosodás előre nem látható kockázatáról, amely a kezelés alatt bármikor és az utolsó adag alkalmazása után még több hónapig kialakulhat;
- Tájékoztatnia kell a betegeket arról, hogy a kezelés alatt, valamint a Zinbryta utolsó adagjának alkalmazása után még 6 hónapig szükséges a májműködés ellenőrzése;
- A betegeket fel kell világosítani:
 - a havonta (vagy ha a kezelés alatt klinikailag indokolt, gyakrabban) elvégzendő májfunkciós vizsgálatokon való részvétel fontosságáról;
 - a lehetséges májkárosodásra utaló panaszok és tünetek felismerésének fontosságáról, hogy tisztában legyenek azokkal a helyzetekkel, amikor időben orvoshoz kell fordulniuk.

A **tudomásulvételt igazoló nyomtatvány** célja, hogy tájékoztatást nyújtson a betegeknek a súlyos májkárosodás kockázatáról. A következő elemeket kell tartalmaznia:

- A kezelés (újra)indítása előtt annak igazolását, hogy:
 - az orvos és a beteg megbeszélte a súlyos és potenciálisan halálos kimenetelű májkárosodás kockázatát és az ilyen jellegű reakciók előre nem látható természetét, valamint annak lehetőségét, hogy az ULN 3-szorosát meghaladó ALAT- vagy ASAT-szintek esetén más kezelésre kell váltani;
 - a beteg megértette a kockázatról kapott információkat;
 - a beteg átvette a tudomásulvételt igazoló nyomtatvány egy példányát;
 - a beteg átvette a betegkártyát;
- A kezelés alatt a májműködés legalább havi gyakorisággal (vagy klinikailag indokolt esetben gyakrabban), és az utolsó adag beadása után még 6 hónapig történő ellenőrzésének fontossága;
- Az esetlegesen májkárosodásra utaló panaszok és tünetek észlelésének, valamint annak a fontossága, hogy amennyiben a panaszok és tünetek bármelyike fellép, azonnal orvoshoz kell fordulni;
- A beteg adatai, aláírása és a dátum;
- A gyógyszer felíró orvos neve, aláírása és a dátum.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zinbryta 150 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Zinbryta 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
daklizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden előretöltött fecskendő 150 mg daklizumabot tartalmaz 1 ml oldatban.
Minden előretöltött injekciós toll 150 mg daklizumabot tartalmaz 1 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-szukcinát, borostyánkősav, nátrium-klorid, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 darab előretöltött fecskendő
1 darab előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Itt nyílik
Itt tépje el

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on) egyszer, legfeljebb 30 napon át tárolható.
Szobahőmérsékleten történő tárolást követően tilos visszatenni a hűtőszekrénybe!

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1107/001
EU/1/16/1107/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Zinbryta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZ (Blue-box információval)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zinbryta 150 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Zinbryta 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
daklizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden előretöltött fecskendő 150 mg daklizumabot tartalmaz 1 ml oldatban.
Minden előretöltött injekciós toll 150 mg daklizumabot tartalmaz 1 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-szukcinát, borostyánkősav, nátrium-klorid, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Gyűjtőcsomagolás: 3 darab előretöltött fecskendő (3 darab, 1 darabos csomagolás).

Gyűjtőcsomagolás: 3 darab előretöltött injekciós toll (3 darab, 1 darabos csomagolás).

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on) egyszer, legfeljebb 30 napon át tárolható.
Szobahőmérsékleten történő tárolást követően tilos visszatenni a hűtőszekrénybe!

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Zinbryta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS BELSŐ DOBOZ (Blue-box információ nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zinbryta 150 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Zinbryta 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
daklizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden előretöltött fecskendő 150 mg daklizumabot tartalmaz 1 ml oldatban.
Minden előretöltött injekciós toll 150 mg daklizumabot tartalmaz 1 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-szukcinát, borostyánkősav, nátrium-klorid, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 darab előretöltött fecskendő. Gyűjtőcsomagolás része, önállóan nem értékesíthető.
1 darab előretöltött injekciós toll. Gyűjtőcsomagolás része, önállóan nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Itt nyílik

Itt tépje el

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on) egyszer, legfeljebb 30 napon át tárolható.
Szobahőmérsékleten történő tárolást követően tilos visszatenni a hűtőszekrénybe!

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Zinbryta

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Előretöltött fecskendő címke

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zinbryta 150 mg injekció
daklizumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Előretöltött injekciós toll címke

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zinbryta 150 mg injekció
daklizumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zinbryta 150 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Zinbryta 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
daklizumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

Ezen a tájékoztatón kívül kezelőorvosától kap még egy betegkártyát. Ez fontos biztonsági információkat tartalmaz, amiket ismernie kell a Zinbryta-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

- Tartsa meg a betegájékoztatót és a betegkártyát, mert a bennük szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet. A betegájékoztató és a kártya mindig legyen Önnél a kezelés alatt, és a Zinbryta utolsó adagját követő 6 hónapig, mivel még a kezelés abbahagyását követően is jelentkezhetnek mellékhatások.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zinbryta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zinbryta alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Zinbryta-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zinbryta-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. A Zinbryta beadására vonatkozó utasítások

1. Milyen típusú gyógyszer a Zinbryta és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zinbryta hatóanyaga a daklizumab, amely a gyógyszerek monoklonális ellenanyagoknak nevezett típusába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Zinbryta?

A Zinbryta a szklerózis multiplex (SM) visszaeséssel járó (relapszáló) formában szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére szolgál, akik legalább két SM-kezelés ellenére sem reagáltak, illetve akiknél más kezelések nem alkalmazhatók.

SM-ben a szervezet immunrendszere gyulladást okoz, ami károsítja a központi idegrendszerben (ideértve az agyat és a gerincvelőt) található idegrostok körül lévő védőréteget (az ún. mielinhüvelyt). A mielinhüvely elvesztését demielinizációnak nevezik. Ez meggátolja az idegek normális működését.

A relapszáló SM-ben szenvedő betegeknél a nem megfelelően működő idegek által okozott tünetek ismétlődő rohamai (relapszus) jelentkeznek. E tünetek betegenként eltérőek, de rendszerint olyan

problémákat foglalnak magukba, mint a járással, látással és egyensúlyérzékeléssel kapcsolatos zavarok.

A relapszus végét követően a tünetek teljesen eltűnhetnek, de idővel egyes problémák a relapszusok között is fennmaradhatnak, és akadályozhatják a mindennapos tevékenységeket.

Hogyan hat a Zinbryta?

A Zinbryta úgy hat, hogy megakadályozza, hogy a szervezet védekezőrendszere károsítsa az Ön agyát és gerincvelőjét. Ez segíthet a relapszusok számának csökkentésében, és lassíthatja az SM funkciókiesést okozó hatásait. A Zinbryta-kezelés segíthet megelőzni az Ön állapotának romlását, de nem gyógyítja meg az SM-et. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Zinbryta megfelelő gyógyszer-e az Ön számára.

2. Tudnivalók a Zinbryta alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Zinbryta-t

- ha korábban már volt súlyos allergiás reakciója a daklizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha májproblémái vannak.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zinbryta alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha az SM-en kívül bármilyen egyéb autoimmun betegsége van.
- ha jelenleg vagy nemrégiben egyéb gyógyszereket és gyógynövény tartalmú készítményeket szed vagy szedett, vagy szedni tervez. Kezelőorvosa felméri, hogy az Ön által szedett gyógyszerek vagy egyéb készítmények bármelyikének van-e a májat érintő mellékhatása, és hogy folytathatja-e ezek szedését a Zinbryta alkalmazása alatt.
- ha **depresszióban szenved** vagy szenvedett korábban.
- ha valamilyen **súlyos fertőzésben** szenved, mint például a tüdőgyulladás.
- ha valaha **tuberkulózisban** (más néven tbc) szenvedett, vagy olyan környéken él, ahol gyakoriak a tbc fertőzések, akkor Önnél nagyobb lehet a tbc fertőzés kockázata. A Zinbryta alkalmazásának megkezdése előtt Önnél vizsgálatot végezhetnek tbc fertőzés irányában, és a kezelés ideje alatt megfigyelés alatt tarthatják.

Lehetséges májproblémák

A Zinbryta súlyos májproblémákat okozhat, amelyek életveszélyesek lehetnek vagy halálhoz vezethetnek. Súlyos májproblémák röviddel a Zinbryta-kezelés megkezdése után, a kezelés alatt bármikor és a kezelés abbahagyása után több hónappal is előfordulhatnak. Ha korábban nem volt semmilyen májbetegsége, kezelőorvosa akkor is vérvizsgálatokat végeztet az Ön májműködésének vizsgálatára. Önnek szüksége lesz:

- a kezelés **megkezdése előtt egy vérvizsgálatra**, hogy ellenőrizzék a májműködését, valamint, hogy van-e B és C típusú fertőző májgyulladás (hepatitisz). Ha a vérvizsgálat eredménye azt mutatja, hogy Önnek valamilyen májproblémája van, kezelőorvosa eldönti, hogy megkezdje-e Önnél a Zinbryta-kezelést;
- a kezelés **ideje alatt** legalább **havonta**, a Zinbryta egyes adagjainak beadásához a lehető legközelebbi időpontban **végzett vérvizsgálatokra**, vagy ha kezelőorvosa szükségesnek látja, akkor gyakrabban;
- a kezelés **befejezését követő 6 hónapig** elvégzett vizsgálatokra. Mellékhatások a kezelés befejezését követően is jelentkezhettek (a súlyos mellékhatásokat lásd a 4. pontban).

Nagyon fontos, hogy ezeket a rendszeres vérvizsgálatokat elvégezzék Önnél. Ha elmulasztja az előírt vérvizsgálatokat, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a Zinbryta-kezelést leállítja.

Kapni fog egy betegkártyát, amely további információkat tartalmaz azokról a dolgokról, amelyekre a Zinbryta alkalmazása során figyelnie kell. Tartsa magánál ezt a betegkártyát a kezelés ideje alatt és azt követő 6 hónapban. Amikor bármilyen orvosi kezelést kap, még akkor is, ha az nem az Ön

szklerózis multiplexére vonatkozik, mutassa meg a betegkártyát a kezelőorvosnak, gyógyszerésznek vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli:

- magarázat nélküli hányinger
- hányás
- hasi fájdalom
- fokozott fáradtság
- étvágytalanság
- a bőr vagy a szemfehérje besárgulása
- sötét (teaszínű) vizelet

Ezek a tünetek a májával kapcsolatos problémára utalhatnak. Ha Önnél májproblémák alakulnak ki, akkor a szklerózis multiplexét kezelő orvosa leállíthatja a Zinbryta-val végzett kezelését, és egy hepatológushoz (a májjal foglalkozó szakorvos) utalhatja Önt (lásd 4. pont, Lehetőségek mellékhatások).

Gyermekek és serdülők

A Zinbryta nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél. A Zinbryta biztonságossága és hatásossága nem ismert ebben a korcsoportban.

Idősek

A Zinbryta-t nagyon kevés 55 évesnél idősebb embernél vizsgálták. Ha Ön 55 évesnél idősebb, kezelőorvosa még mindig felírhatja a Zinbryta-t.

Egyéb gyógyszerek és a Zinbryta

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről és növényi eredetű készítményeiről. Kezelőorvosa felméri, hogy az Ön által szedett gyógyszerek vagy egyéb készítmények bármelyikének van-e a májat érintő mellékhatása, és hogy folytathatja-e ezek szedését a Zinbryta alkalmazása alatt.

Védőoltások

Ha védőoltásra van szüksége, kérdezze meg előbb kezelőorvosát, mert a Zinbryta befolyásolhatja, hogy mennyire hatnak jól a védőoltások. A szezonális influenza elleni védőoltások (inaktív oltóanyag) a Zinbryta-t alkalmazó betegeknek beadva hatásosnak bizonyultak. Ugyanakkor a Zinbryta más védőoltásokra (élő vírust tartalmazó oltóanyagok) gyakorolt hatása nem ismert.

Terhesség és szoptatás

Mivel a Zinbryta terhesség ideje alatt történő alkalmazásáról korlátozott mértékben állnak rendelkezésre adatok, ezért figyelembe kell venni a kockázatot a gyermekekre nézve, és a kezelés előnyét az anyára nézve. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nem ismert, hogy a Zinbryta átjut-e az anyatejbe. Kezelőorvosa segít Önnek eldönteni, hogy a szoptatást kell-e felfüggesztenie vagy a Zinbryta alkalmazását kell-e megszakítania.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem várható, hogy a Zinbryta befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt, hogy betegsége lehetővé teszi-e, hogy biztonságosan gépjárművet vezessen és gépeket kezeljen.

A Zinbryta kis mennyiségű nátriumot tartalmaz

A Zinbryta minden egyes adagja 0,14 mmol nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes, és szigorú nátriumszegény diétát követők is alkalmazhatják.

3. Hogyan kell alkalmazni a Zinbryta-t?

A Zinbryta-t az SM kezelésében járatos orvos fogja felírni Önnek.

Ezt a gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A készítmény ajánlott adagja

A Zinbryta adagja minden hónapban 150 mg.

Lehetőség szerint minden hónapban ugyanazon a napon adja be az injekciót, ezzel segítve, hogy ne felejtse el. Például minden hónap első napján adja be az injekciót.

A májműködése ellenőrzése céljából vérvizsgálatot is végeznek Önnél minden hónapban, a Zinbryta egyes adagjainak beadásához a lehető legközelebbi időpontban, illetve ha kezelőorvosa szükségesnek látja, akkor gyakrabban. Nagyon fontos, hogy Ön ne mulassza el ezt a vérvizsgálatot. Próbáljon meg minden hónapban egy előre rögzített napon vérvizsgálatra menni. Forduljon kezelőorvosához, ha úgy gondolja, hogy elmulasztott egy vérvizsgálatot.

Az injekció beadása

A Zinbryta injekciót a bőr alá (szubkután) kell beadni a comb, a has vagy a felkar hátsó részébe. A Zinbryta beadására vonatkozó részletes utasításokat a „7. A Zinbryta beadására vonatkozó utasítások” pontban találja.

Kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek meg kell tanítania Önt, hogy hogyan adja be saját magának az injekciót. Olvassa el és kövesse a 7. pontban leírt tanácsokat.

Amennyiben nem tudja kezelni a fecskendőt/injekciós tollat, forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, aki segíthet Önnek.

Mennyi ideig kell alkalmazni a Zinbryta-t?

Kezelőorvosa meg fogja Önnek mondani, hogy mennyi ideig kell alkalmaznia a Zinbryta-t. Csak kezelőorvosa utasítására változtasson az alkalmazáson.

Ha kezelőorvosa a gyógyszer alkalmazásának abbahagyására szólította fel, akkor ne kezdje újra alkalmazni, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja. Ha SM betegsége nem reagál a Zinbryta-ra, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja az Ön Zinbryta-kezelését.

Ha az előírtnál több Zinbryta-t alkalmazott

Ha a szokásos adagjánál több injekciót adott be, és bármilyen mellékhatást tapasztal, vagy emiatt aggályai vannak, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. A Zinbryta javasolt adagjának kétszeresét kapó betegek nem tapasztaltak súlyos, rendkívüli mellékhatásokat.

Ha elfelejtette alkalmazni a Zinbryta-t

A Zinbryta injekciót havonta egyszer kell alkalmazni. Lehetőség szerint minden hónapban egy bizonyos naphoz igazodjék, ezzel segítve, hogy ne felejtse el az injekciója beadását.

- Ha elfelejtett egy adagot, és az elmulasztott adag beadási idejétől számítva legfeljebb 2 hét telt el, akkor mielőbb adja be az injekciót. Ezt követően a szokásos adagolási rend szerint folytassa a kezelést, a szokásos beadási naphoz tartva magát.
- Ha azonban az elmulasztott adag beadási idejétől számítva több mint 2 hét telt el, akkor hagyja ki az elmulasztott adagot, és a szokásos napon adja be a következő adagot.

Egyik esetben se adjon be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. **Semmilyen mellékhatást ne próbáljon meg saját maga kezelni**, hanem forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez. Egyes mellékhatások szükségessé tehetik, hogy kezelőorvosa megszakítsa az Ön kezelését, és szakorvoshoz utalja Önt.

Súlyos mellékhatások:

Májproblémák:

(Gyakori – 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- magarázat nélküli hányinger
- hányás
- hasi fájdalom
- fokozott fáradtság
- étvágytalanság (anorexia)
- a bőr vagy a szemfehérje besárgulása
- sötét (teaszínű) vizelet

(Nem gyakori – 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Súlyos májgyulladás, amely életveszélyes lehet vagy halált okozhat.

Haladéktalanul forduljon kezelőorvosához. Ezek a tünetek súlyos májbetegségekre utalhatnak.

Ezekről a mellékhatásokról több információt talál a betegkártyáján.

Bőrreakciók:

(Gyakori – 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- súlyos, nagy kiterjedésű bőrkiütés.

Depresszió:

(Nem gyakori – 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- szokatlan szomorúság, reménytelenség, vagy saját magával kapcsolatos rossz érzés
- ingerlékenység (könnyen kijön a sodrából)
- idegesség, szorongás
- önmagában való kártételre vagy öngyilkosságra vonatkozó gondolatok

Tüdőfertőzések:

(Gyakori – 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- tüdőfertőzés (pl. tüdőgyulladás, hörghurut)

Alacsony vörösvértestszám (autoimmun hemolitikus anémia):

(Nem gyakori – 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- sápadtság
- fokozott fáradtság
- sötét színű vizelet
- légszomj
- a bőr vagy a szemfehérje besárgulása

A fokozott fáradtság, a sötét színű vizelet, valamint a bőr vagy a szemfehérje besárgulása májproblémák tünetei is lehetnek, lásd fent a májproblémákról szóló részt.

Bélgyulladás (kolitisz):

(Nem gyakori – 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- nem múló hasmenés
- hasi fájdalom
- láz
- vér a székletben

A hasi fájdalom a májproblémák jele is lehet, lásd fent, a májproblémákról szóló részt.

A fehérvérsejtek egyik fajtájának (limfociták) alacsony száma a vérben:

A Zinbryta csökkentheti ezeknek a fehérvérsejteknek a számát a vérben, ezért 3 havonta vérvizsgálatot fognak Önnél végezni.

Haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, ha bármilyen súlyos mellékhatás fellép Önnél.

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatások

(Ezek 10-ből legalább 1 beteget érinthetnek)

- légúti fertőzések, például köhögés és megfázás (orr-garatgyulladás, felső légúti fertőzés)
- a májenzimek szintjének emelkedése (ez a vérvizsgálatból derül ki)

Gyakori mellékhatások

(Ezek 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- influenza
- torokfájás, mandulagyulladás (garatgyulladás, gégegyulladás)
- orrfolyás (orrmagyhártya-gyulladás)
- bőrkütyések, ideértve a gyulladt, irritált, viszkető, száraz vagy hámló bőrt is (bőrgyulladás, ekcéma, pikkelysömör)
- bőrfertőzés (szőrtüszőgyulladás, pattanás)
- a fehérvérsejtek számának csökkenése (ez a vérvizsgálatból derül ki)
- a testhőmérséklet megemelkedése (láz)
- gyulladt vagy megnagyobbodott nyirokcsomók (nyirokcsomó-gyulladás)
- hasmenés
- a vérben fellépő változások (vérszegénység), amelyek miatt úgy érzi, hogy gyenge

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Semmilyen mellékhatást ne próbáljon meg saját maga kezelni. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zinbryta-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

- A fénytől való védelem érdekében a Zinbryta előretöltött fecskendő/injekciós toll az eredeti csomagolásban tárolandó. Tartsa a csomagot jól lezárva, amíg egy új fecskendőre/injekciós tollra nem lesz szüksége.
- Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
 - o Nem fagyasztható! Minden véletlenül lefagyasztott Zinbryta-t dobjon ki.
- Ha hűtőszekrény nem áll rendelkezésre, a Zinbryta fecskendő/injekciós toll az eredeti csomagolásban szobahőmérsékleten (legfeljebb 30°C-on) legfeljebb 30 napig tárolható.
 - o Ügyeljen arra, hogy a Zinbryta összesen legfeljebb 30 napig legyen a hűtőszekrényen kívül.

- Ha a Zinbryta-t összesen több mint 30 napig szobahőmérsékleten tárolta, vagy ha nem tudja, pontosan mennyi ideje van a Zinbryta a hűtőszekrényen kívül, dobja el a fecskendőt/injekciós tollat (lásd a „7. A Zinbryta beadására vonatkozó utasítások” c. részt).
- Szobahőmérsékletre történő felmelegítést követően ne tegye vissza a Zinbryta-t a hűtőszekrénybe.

További információk

Ne használja ezt a gyógyszert, ha azt tapasztalja, hogy:

- a fecskendő/injekciós toll megpedt vagy törött.
- az oldat zavaros vagy lebegő részecskék láthatók benne.
- az oldatnak a színtelentől vagy a halványsárgától eltérő bármilyen más színe van.
- az injekciós toll leesett vagy látható módon sérült.

Megsemmisítés

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zinbryta?

A készítmény hatóanyaga a daklizumab.

Minden előretöltött fecskendő 150 mg daklizumabot tartalmaz 1 ml oldatos injekcióban.

Minden előretöltött injekciós toll 150 mg daklizumabot tartalmaz 1 ml oldatos injekcióban.

Egyéb összetevők: nátrium-szukcinát, borostyánkősav, nátrium-klorid, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz (lásd 2. pont, „A Zinbryta kis mennyiségű nátriumot tartalmaz”).

Milyen a Zinbryta külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zinbryta színtelen vagy enyhén sárga, tiszta vagy enyhén opálos folyadék fecskendőben/injekciós tollban.

Kiszerezések: Minden csomag egy injekciós tűvel ellátott (fecskendezésre kész) előretöltött fecskendő/előretöltött injekciós tollat tartalmaz. Három csomagból álló, csomagonként egy fecskendő/injekciós tollat tartalmazó gyűjtőcsomagolás is elérhető.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

☎ +32 2 219 12 18

България

ТП ЕВОФАРМА

+359 2 962 12 00

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

+420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

+45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH

+49 (0) 89 99 6170

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

+372 617 7410

Ελλάδα

Genesis Pharma SA

+30 210 8771500

España

Biogen Spain SL

+34 91 310 7110

France

Biogen France SAS

☎ +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

+385 (0) 1 230 34 46

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

+353 (0)1 463 7799

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

Utasítások a túldalalon ➔

7. A Zinbryta beadására vonatkozó utasítások

Hogyan kell a Zinbryta-t beadni?

A Zinbryta alkalmazásának elkezdése előtt, illetve a gyógyszer minden ismételt felírása esetén olvassa el ezeket az utasításokat. Lehetnek köztük új információk. Ezek az információk nem helyettesítik a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel az Ön egészségügyi állapotáról vagy kezeléséről folytatott beszélgetést.

Megjegyzés:

- **A Zinbryta előretöltött fecskendő első használata előtt** kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek meg kell mutatnia Önnek vagy gondozójának a Zinbryta előretöltött fecskendő előkészítésének és az injekció beadásának módját.
- ▲ **Ne használjon** havonta egynél több előretöltött fecskendőt!
- A Zinbryta előretöltött fecskendő kizárólag a gyógyszer bőr alá történő (szubkután) fecskendezésére szolgál.
- **Minden Zinbryta előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használható fel.** Ne ossza meg mással a Zinbryta előretöltött fecskendőt!

A Zinbryta injekció beadásához szükséges eszközök

- Zinbryta előretöltött fecskendő



- alkoholos törlő,
- gézlap,
- ragtapasz vagy tapasz.

A használt fecskendők eldobására vonatkozó utasításokért kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.



Alkoholos
törölő



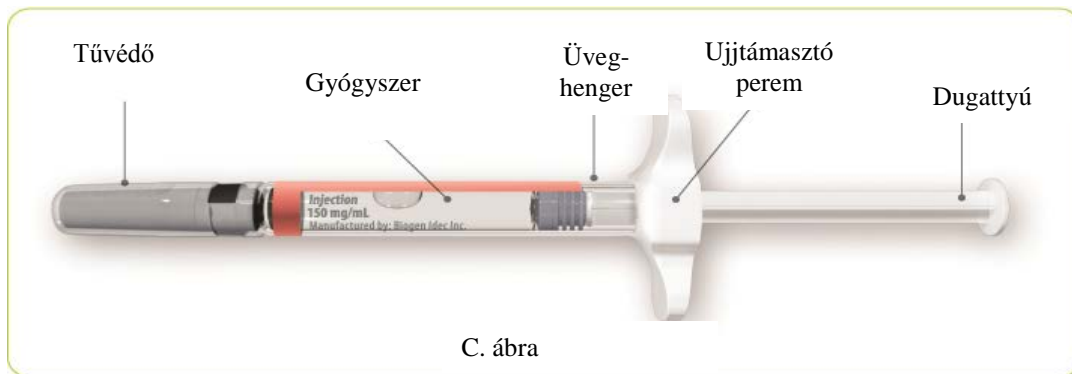
Gézlap



Ragtapsz

B. ábra

A Zinbryta előretöltött fecskendő részei (lásd C. ábra)



Előkészületek az injekció beadásához

Megjegyzés:

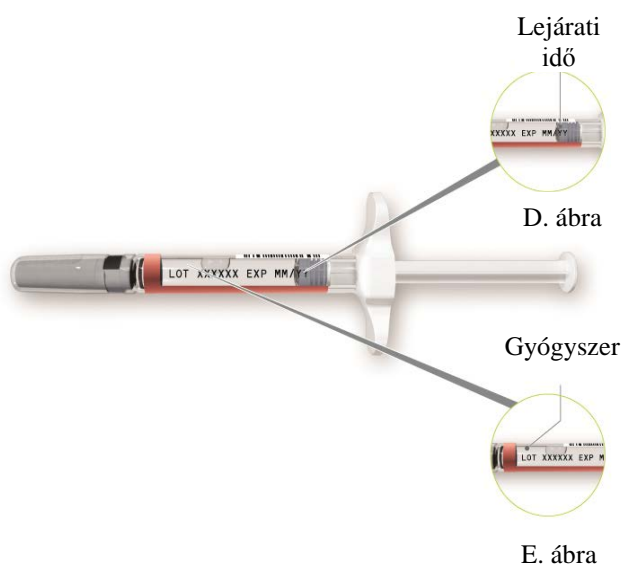
- **Mielőtt előkészülne az injekció beadására, vegye ki a fecskendőt a hűtőszekrényből és hagyja, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen. Ez körülbelül 30 percet vesz igénybe.**
 - ▲ Ne használjon külső hőforrást, pl. forró vizet a Zinbryta előretöltött fecskendő felmelegítéséhez!
- Az ujjtámasztó perem lehetővé teszi, hogy jobban meg tudja fogni a fecskendőt, és ennek a fecskendőn kell maradnia.

1. lépés: Készítse elő az eszközöket és mosson kezet

- Használjon egy jól megvilágított, tiszta, sima felületet, pl. egy asztalt, és azon dolgozzon. Készítse elő az injekció beadásához vagy beadatásához szükséges eszközöket.
- Szappannal és vízzel mosson kezet.

2. lépés: Ellenőrizze a Zinbryta előretöltött fecskendőt

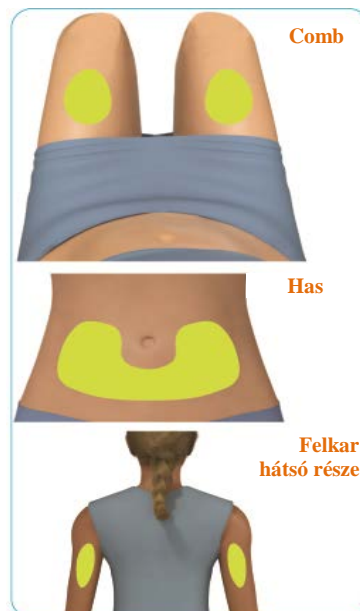
- Ellenőrizze a lejárati időt a Zinbryta előretöltött fecskendőn (lásd D. ábra).
 - ▲ Ne használja a Zinbryta előretöltött fecskendőt a lejárati időn túl!
- Győződjön meg arról, hogy a gyógyszer színtelen vagy enyhén sárga színű (lásd E. ábra).
 - ▲ Ne használja a Zinbryta előretöltött fecskendőt, ha az oldat zavaros vagy lebegő részecskék láthatók benne!
 - Előfordulhat, hogy levegőbuborékokat lát a gyógyszerben. Ez normális, és a buborékokat nem kell kinyomni az injekció beadása előtt.



Az injekció beadása

3. lépés: Válassza ki és tisztítsa meg az injekció beadási helyét

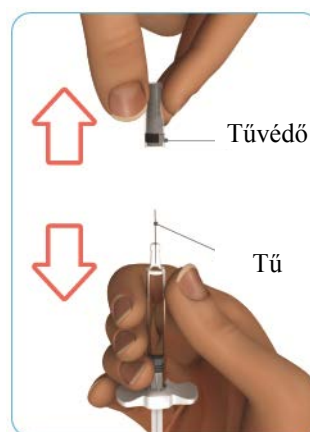
- A Zinbryta előretöltött injekció szubkután (bőr alá történő) beadásra szolgál.
- A Zinbryta előretöltött fecskendő tartalmát a hasba, combba vagy felkar hátsó részébe kell beadni (lásd F. ábra).
 - ▲ **Ne** adja be az injekciót közvetlenül a köldökébe.
 - ▲ **Ne** adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr irritált, érzékeny, kipirosodott, véraláfutásos, tetovált, fertőzött vagy sebes.
- Válassza ki az injekció beadási helyét, és alkoholos törlővel tisztítsa meg a bőrt.
- Az adag beadása előtt hagyja, hogy az injekció beadási helye megszáradjon.
- ▲ Az injekció beadása előtt ezután már **ne** érintse meg vagy fújjon rá ismét erre a területre!



F. ábra

4. lépés: Határozott mozdulattal távolítsa el a tűvédőt

- Egyik kezével tartsa a fecskendőt az üveghengernél fogva. Figyeljen arra, hogy ezzel a kezével ne fejtse ki nyomást az ujjtámasztó peremre. A másik kezével erősen fogja meg a tűvédőt, és határozottan húzza le a tűről (lásd G. ábra).
 - ▲ **Legyen óvatos** a tűvédő eltávolításakor, hogy elkerülje a tűszúrásos sérülést.
 - ▲ **Ne** érintse meg a tűt!
 - ▲ **Figyelem – ne tegye vissza a tűvédőt a Zinbryta előretöltött fecskendőre! A tű sérülést okozhat.**



G. ábra

5. lépés: Óvatosan csípje össze az injekció beadási helyét

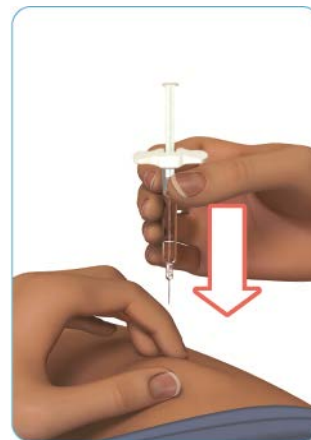
- Hüvelyk- és mutatóujjával óvatosan csípje össze a bőrt a megtisztított beadási hely körül, egy kis redőt formázva. (Lásd H. ábra.)



H. ábra

6. lépés: Adja be az injekciót

- Tartsa a Zinbryta előretöltött fecskendőt 45°-90°-os szögben az injekció beadási helyéhez képest (lásd I. ábra). Gyorsan szúrja be a tűt egyenesen az összecsípett bőrfelületbe egészen addig, amíg a tű teljesen a bőr alá nem kerül. (Lásd I. ábra.)
- A tű beszúrása után engedje el a bőrt.
- ▲ **Ne húzza vissza a dugattyút!**



I. ábra

- Lassan nyomja le a dugattyút teljesen, amíg a fecskendő ki nem ürül. (Lásd J. ábra.)
- ▲ **Ne húzza ki a Zinbryta előretöltött fecskendőt az injekció beadási helyéről addig, amíg a dugattyút teljesen le nem nyomta!**



J. ábra

7. lépés: Távolítsa el az előretöltött fecskendőt a beadási helyről

- Határozott mozdulattal húzza ki a tűt. (Lásd K. ábra.)
- ▲ **Figyelem** – **ne** tegye vissza a tűvédőt a Zinbryta előretöltött fecskendőre! A tű sérülést okozhat.
- ▲ **Ne** használja fel ismét a Zinbryta előretöltött fecskendőt!



K. ábra

Az injekció beadása után

8. lépés: A használt Zinbryta előretöltött fecskendő eldobása

- A használt fecskendő helyes eldobására vonatkozóan kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

9. lépés: Lássza el a beadás helyét

- Szükség esetén használja a gézlapot, a ragtapaszt vagy a tapaszt az injekció beadási helyén.

Általános figyelmeztetések

- ▲ **Ne** használja fel ismét a Zinbryta előretöltött fecskendőt!
- ▲ **Ne** ossza meg mással a Zinbryta előretöltött fecskendőt!
- **Tartsa a Zinbryta előretöltött fecskendőt és valamennyi gyógyszert gyermekek elől elzárva!**

Tárolás

- Az ajánlott tárolás 2°C és 8°C közötti szabályozott hűtés, a fénytől való védelem érdekében zárt, eredeti dobozban.
- Szükség esetén a Zinbryta legfeljebb 30°C-on, hűtés nélkül is tárolható az eredeti, lezárt dobozban, legfeljebb 30 napig.
- ▲ Szobahőmérsékletre történő felmelegítést követően **ne** tegye vissza a Zinbryta előretöltött fecskendőt a hűtőszekrénybe!
- ▲ **Ne** fagyassza le vagy tegye ki magas hőmérsékletnek!

7. A Zinbryta beadására vonatkozó utasítások

▲ Figyelem! Ne vegye le a kupakot, amíg készen nem áll az injekció beadására!

A Zinbryta alkalmazásának elkezdése előtt, illetve a gyógyszer minden ismételt felírása esetén olvassa el ezeket az utasításokat. Lehetnek közöttük új információk. Ezek az információk nem helyettesítik a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel az Ön egészségügyi állapotáról vagy kezeléséről folytatott beszélgetést.

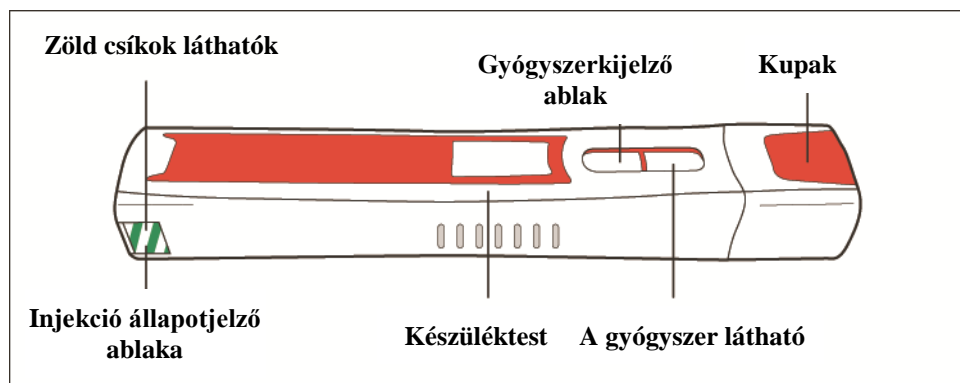
Megjegyzés:

- **Az injekciós toll első használata előtt** kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek meg kell mutatnia Önnek vagy gondozójának a Zinbryta injekciós toll előkészítésének és az injekció beadásának módját.
- Az injekciós toll kizárólag bőr alá történő (szubkután) beadásra szolgál.
- Minden injekciós toll kizárólag egyszer használható fel.
- ▲ **Ne ossza meg** senki mással az injekciós tollat, annak elkerülése érdekében, hogy fertőzést adjon át másnak, vagy fertőzést kapjon el tőle!
- ▲ **Ne használjon** havonta **egynél több** injekciós tollat!
- ▲ **Ne használja** az injekciós tollat, ha az **leesett vagy látható módon sérült!**

A Zinbryta injekciós tollal történő injekció beadásához szükséges eszközök:

- 1 darab Zinbryta 150 mg-os injekciós toll (lásd A. ábra)

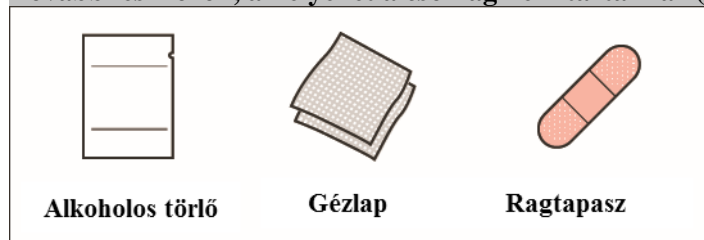
Használat előtt – A Zinbryta injekciós toll részei (lásd A. ábra):



A. ábra

▲ Figyelem! Ne vegye le a kupakot, amíg készen nem áll az injekció beadására! Miután levette a kupakot, már ne tegye vissza az injekciós tollra. A kupak visszahelyezése az injekciós toll lezáródását idézheti elő.

További eszközök, amelyeket a csomag nem tartalmaz (lásd B. ábra):



B. ábra

Előkészületek az injekció beadásához

1. lépés: vegye ki az injekciós tollat a hűtőszekrényből

a. Az injekció beadása előtt 30 perccel vegye ki az injekciós tollat a hűtőszekrényben található dobozból, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen.

▲ **Ne használjon külső hőforrást, pl. forró vizet az injekciós toll felmelegítéséhez!**

2. lépés: Készítse elő az eszközöket és mosson kezet

a. Keressen egy jól megvilágított, tiszta, sima felületet, pl. egy asztalt, és készítse elő az injekció beadásához vagy beadatásához szükséges eszközöket.

b. Szappannal és vízzel mosson kezet.

3. lépés: Ellenőrizze a Zinbryta injekciós tollat (C. ábra)

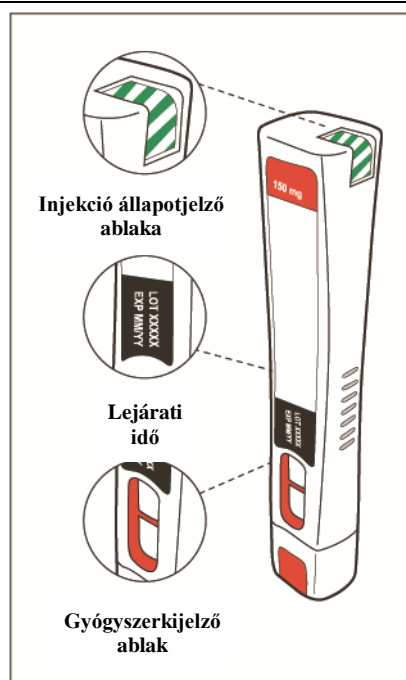
- a. Ellenőrizze az injekciós toll állapotjelző ablakát. Zöld csíkokat kell látnia.
- b. Ellenőrizze a lejáratit időt.
- c. Ellenőrizze a gyógyszerkijelző ablakot, és győződjön meg arról, hogy a Zinbryta színtelen vagy enyhén sárga színű.

▲ **Ne használja az injekciós tollat:**

- ha nem látja a zöld csíkokat az injekció állapotjelző ablakában;
- a lejáratit időn túl;
- ha a folyadék zavaros vagy lebegő részecskék láthatók benne.

Megjegyzés: Előfordulhat, hogy levegőbuborékokat lát a gyógyszerkijelző ablakban. Ez normális és nincs hatással az Ön gyógyszeradagjára.

▲ **Ne használja az injekciós tollat, ha az leesett vagy látható módon sérült!**



C. ábra

4. lépés: Válassza ki és tisztítsa meg az injekció beadási helyét

- a. Válassza ki az injekció beadási helyét a combján, a hasán vagy a felkarja hátsó részén (lásd a D. ábrán megjelölt területeket).
- Ha túl nehéz elérnie egyes területeket, kérjen meg egy gondozót, akit kiképeztek arra, hogy segítsen Önnek.

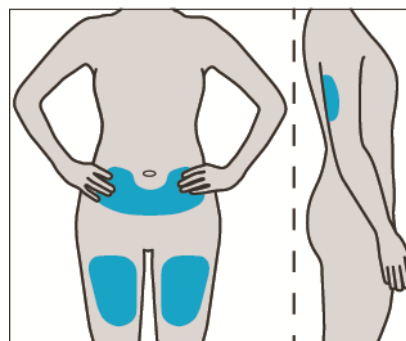
▲ **Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr irritált, kipirosodott, véraláfutásos, tetovált, fertőzött vagy sebes!**

▲ **Ne adja be az injekciót közvetlenül a köldökébe!**

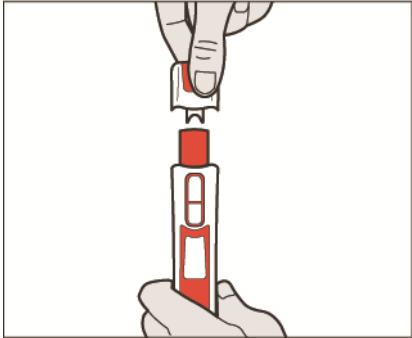
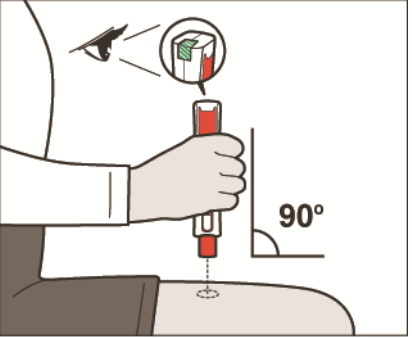
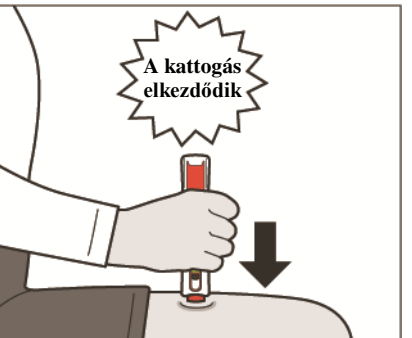
- b. Alkoholos törlővel tisztítsa meg a bőrét.

▲ **Megjegyzés:** Az injekció beadása előtt ezután már **ne érintse meg vagy ne fújjon rá** erre a területre!

- c. Az adag beadása előtt hagyja, hogy az

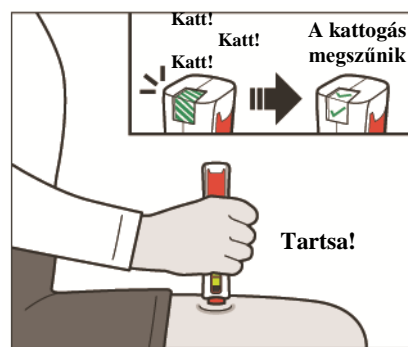


D. ábra

<p>injekció beadási helye magától megszáradjon.</p>	
<p>Az injekció beadása</p>	
<p>5. lépés: Vegye le a Zinbryta injekciós toll kupakját</p>	
<p>a. Határozottan húzza le az injekciós toll kupakját (lásd E. ábra), és tegye félre. Az injekciós toll ekkor készen áll az injekció beadására.</p> <p>▲ Figyelem! Ne érintse meg, tisztítsa meg vagy piszkálja a tűvédőt. A tú sérülést okozhat, vagy lezáródhat az injekciós toll.</p> <p>▲ Ne tegye vissza a kupakot az injekciós tollra! Emiatt az injekciós toll lezáródhat.</p>	 <p>E. ábra</p>
<p>6. lépés: Adja be az injekciót!</p>	
<p>a. Tartsa az injekciós tollat a kiválasztott beadási hely fölél. Győződjön meg róla, hogy a zöld csíkok láthatók az injekció állapotjelző ablakában (lásd F. ábra).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tartsa az injekciós tollat 90°-os szögben az injekció beadási helyéhez képest. <p>Megjegyzés: Ne tartsa az injekciós tollat a beadás helyén, amíg készen nem áll az injekció beadására. Ez az injekciós toll véletlen lezáródását idézheti elő.</p>	 <p>F. ábra</p>
<p>b. Határozottan nyomja az injekciós tollat az injekció beadási helyére, és tartsa lenyomva. Hallani fogja, hogy a kattogás elkezdődik. Ez jelzi Önnek, hogy az injekció beadása folyamatban van (lásd G. ábra).</p>	 <p>G. ábra</p>

- Továbbra is tartsa az injekciós tollat az injekció beadási helyére nyomva, amíg a kattogás meg nem szűnik (lásd H. ábra).

- ▲ **Ne emelje el** az injekciós tollat az injekció beadási helyéről, amíg a kattogás meg nem szűnik, és a zöld pipák meg nem jelennek az injekció állapotjelző ablakában!



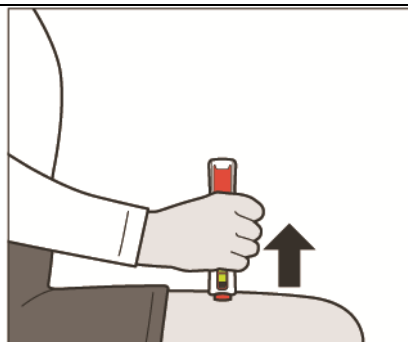
H. ábra

- ▲ **Figyelem! Ha nem hall kattogó hangot, vagy nem lát zöld pipákat** az injekció állapotjelző ablakában, miután megkísérelte az injekció beadását, az injekciós toll lezáródhatott, és lehetséges, hogy Ön nem kapta meg az injekciót. Ebben az esetben forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.

7. lépés: Vegye el a Zinbryta injekciós tollat az injekció beadási helyéről

- a. A kattogás megszűnése után emelje el az injekciós tollat az injekció beadási helyéről. A tűvédő előre fog csúszni, hogy befedje a tűt, és lezáródik (lásd I. ábra).

- Ha az injekció beadási helyén vért lát, akkor törölje le a gézlappal, és használjon egy ragtapaszt vagy tapaszt.



I. ábra

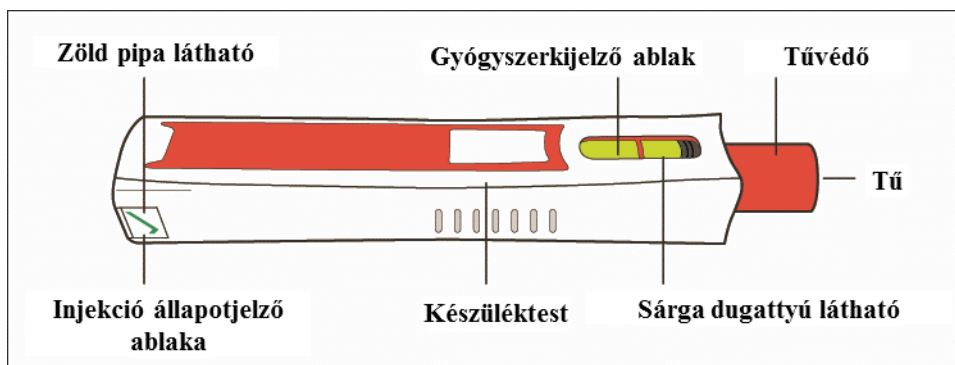
8. lépés: Ellenőrizze, hogy a Zinbryta teljes adagját megkapta (lásd J. ábra)

- a. Ellenőrizze az injekció állapotjelző ablakát. Zöld pipákat kell látnia.
- b. Ellenőrizze a gyógyszerkijelző ablakot. Egy sárga dugattyút kell látnia.



Az injekció beadása után

Használat után – A Zinbryta injekciós toll részei (lásd K. ábra):



Figyeljen! Mivel az injekciós tollat érintve a beadás helyén, a tűvédő felül, hogy védelmet nyújtson a tűszúrás okozta sérülés ellen. **Ne tegye vissza a kupakot az injekciós tollra!**

9. lépés: A használt Zinbryta injekciós toll eldobása

- A használt injekciós toll helyes eldobására vonatkozóan kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.
- ▲ **Ne tegye vissza a kupakot az injekciós tollra!**

10. lépés: Lássza el a beadás helyét

- Szükség esetén használjon gézlapot, ragtapaszt vagy tapaszt az injekció beadási helyén.

Tárolás

- Az ajánlott tárolás 2°C és 8°C közötti szabályozott hűtés, a fénytől való védelem érdekében zárt, eredeti dobozban.
- Szükség esetén a Zinbryta legfeljebb 30°C-on hűtés nélkül is tárolható az eredeti, lezárt dobozban, legfeljebb 30 napig.
- ▲ Szobahőmérsékletre történő felmelegítést követően **ne** tegye vissza a Zinbryta injekciós tollat a hűtőszekrénybe!
- ▲ **Ne fagyassza le vagy tegye ki magas hőmérsékletnek!**
- **Tartsa a Zinbryta injekciós tollat és valamennyi gyógyszert gyermekek elől elzárva!**