

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zinbryta 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
Zinbryta 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg daclizumab in 1 ml oplossing voor injectie.

Elke voorgevulde pen bevat een voorgevulde spuit met 150 mg daclizumab in 1 ml oplossing voor injectie.

Daclizumab is geproduceerd in een zoogdiercellijn (NS0) door middel van recombinant-DNA-techniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Kleurloos tot lichtgeel, heldere tot licht opalescente vloeistof met pH 6.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Zinbryta is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met *relapsing* vormen van multiple sclerose (RMS) die onvoldoende reageerden op ten minste twee ziektemodificerende therapieën (DMT, *disease modifying therapy*) en voor wie behandeling met alle andere DMT gecontra-indiceerd is of om andere redenen niet geschikt is (zie rubriek 4.4).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door een arts die ervaren is in de behandeling van multiple sclerose.

#### Dosering

De aanbevolen dosering van Zinbryta is 150 mg één keer per maand subcutaan geïnjecteerd.

In het geval een dosis vergeten is en het is minder dan 2 weken geleden dat die dosis had moeten worden toegediend, moeten patiënten instructies krijgen om de vergeten dosis onmiddellijk te injecteren en zich dan aan hun oorspronkelijke maandelijks doseringsschema houden.

Als een dosis vergeten is en het is meer dan 2 weken geleden dat die dosis had moeten worden toegediend, moeten patiënten die dosis overslaan, wachten tot hun volgende geplande dosis en zich dan aan hun oorspronkelijke maandelijkse doseringsschema houden.

Om een vergeten dosis in te halen mag slechts één dosis tegelijk worden toegediend.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

In klinische onderzoeken met daclizumab was er beperkte blootstelling bij patiënten in de leeftijd van 55 jaar en ouder. Het is niet vastgesteld of deze patiënten anders reageren dan jongere patiënten.

#### *Nierfunctiestoornis*

Daclizumab is niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Aangezien uitscheiding via de nieren geen belangrijke eliminatieroute is, worden dosisaanpassingen niet noodzakelijk geacht (zie rubriek 5.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

Daclizumab is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Zinbryta is gecontra-indiceerd bij patiënten met een reeds bestaande leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Zinbryta bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Zinbryta is bestemd voor subcutaan gebruik.

Het wordt aanbevolen dat patiënten worden getraind in de juiste techniek voor zelftoediening van een subcutane injectie met de voorgevulde spuit/voorgevulde pen. De gebruikelijke plaatsen voor subcutane injectie zijn de dij, de buik en de achterzijde van de bovenarm.

Zinbryta is reeds voorzien van een naald. Voorgevulde spuiten/Voorgevulde pennen bevatten slechts een enkele dosis en moeten na gebruik worden weggegooid.

#### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

Zodra het uit de koelkast is gehaald, moet Zinbryta eerst op kamertemperatuur (20°C-30°C) komen (ongeveer 30 minuten) voordat de injectie wordt gegeven. Externe warmtebronnen zoals warm water mogen niet worden gebruikt voor het opwarmen van Zinbryta.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt indien:

- de spuit/pen is gebarsten of gebroken
- de oplossing troebel is of er zwevende deeltjes zichtbaar in zijn
- de kleur van de oplossing anders is dan kleurloos tot lichtgeel
- de pen is gevallen of zichtbaar beschadigd is.

### **4.3 Contra-indicaties**

Zinbryta is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylaxie of anafylactoïde reacties) voor daclizumab of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Reeds bestaande leveraandoening of leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Leverbeschadiging

Vanwege het risico op leverbeschadiging is het gebruik van Zinbryta aan restricties onderhevig (zie rubriek 4.1).

Ernstige leverbeschadiging, waaronder verhogingen van serumtransaminasen en fatale gevallen van auto-immuunhepatitis en fulminant leverfalen, heeft zich voorgedaan bij patiënten die werden behandeld met Zinbryta (zie rubriek 4.8). Gevallen deden zich voor vroeg na het begin van de behandeling, bij patiënten die herhaaldelijk behandelingskuren hadden gekregen en meerdere maanden na het stoppen van de behandeling.

Voordat met de behandeling met Zinbryta wordt begonnen, moeten serumtransaminasen (ALAT en ASAT) en totale bilirubineniveaus worden verkregen, en moeten patiënten worden gescreend op hepatitis B (HBV) en hepatitis C (HCV). Het wordt niet aanbevolen om met de behandeling te beginnen bij patiënten met ALAT- of ASAT-niveaus van  $\geq 2$  maal de bovengrens van normaal (ULN) en behandeling is gecontra-indiceerd bij patiënten met een reeds bestaande leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Voor patiënten die positief testen op een HBV- of HCV-infectie wordt aanbevolen om een arts te raadplegen met ervaring in de behandeling van HBV of HCV. Het wordt niet aanbevolen om met de behandeling te beginnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van gelijktijdige auto-immuunaandoeningen anders dan multiple sclerose.

Tijdens de behandeling en tot 6 maanden na de laatste dosis van Zinbryta moeten de serumtransaminase- en totale bilirubineniveaus van de patiënt ten minste maandelijks en zo kort mogelijk vóór elke toediening worden gecontroleerd, en frequenter indien klinisch geïndiceerd. Het wordt aanbevolen om de behandeling te stoppen bij patiënten die een ALAT- of ASAT-niveau bereiken van  $> 3$  maal de ULN, ongeacht de bilirubineniveaus.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico op leverbeschadiging, over de noodzaak van periodieke controle en moeten worden gewaarschuwd in verband met verschijnselen en symptomen die duiden op een leverfunctiestoornis. Als een patiënt klinische verschijnselen of symptomen ontwikkelt die op leverfunctiestoornis kunnen wijzen (bijv. onverklaarde misselijkheid, braken, buikpijn, vermoeidheid, anorexie, of geelzucht en/of donkere urine), wordt aanbevolen om onmiddellijk serumtransaminasen te meten, om afhankelijk van het geval de behandeling met Zinbryta te stoppen en om de patiënt onmiddellijk door te verwijzen naar een hepatoloog.

Stoppen van de behandeling dient te worden overwogen als er geen adequate respons wordt bereikt of als de patiënt de vereiste voor geplande controles van de leverfunctie niet naleeft.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Zinbryta met geneesmiddelen met bekend hepatotoxisch potentieel, waaronder zonder voorschrift verkrijgbare middelen en kruidensupplementen (zie rubriek 4.5).

Voor nadere informatie over het risico minimalisatie materiaal betreffende daclizumab voor zorgverleners voor beheersing van het risico op leverbeschadiging en de 'Patiëntenwaarschuwingskaart' die worden aanbevolen voor gebruik met dit geneesmiddel wordt verwezen naar onderstaande rubriek 'Voorlichting'.

##### Voorlichting

Alle artsen die voornemens zijn om Zinbryta voor te schrijven moeten ervoor zorgen dat zij bekend zijn met het risico minimalisatie materiaal betreffende daclizumab voor zorgverleners voor beheersing van het risico op leverbeschadiging voor dit geneesmiddel.

De arts moet het risico op leverbeschadiging met patiënten bespreken en deze een patiëntenwaarschuwingskaart' geven.

De kaart bevat informatie voor patiënten over het risico op ernstige leverbeschadiging en de mogelijke symptomen ervan, zodat zij zich bewust zijn van situaties waarin ze tijdig contact met een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moeten opnemen. Daarnaast wordt op de kaart uitgelegd dat de leverfunctie regelmatig moet worden gecontroleerd en wordt de patiënt voorgelicht over het belang van naleving van zijn/haar maandelijks bloedonderzoek.

#### Huidreacties

Bij gebruik van Zinbryta zijn huidreacties gemeld, waarvan sommige ernstig (bijv. exfoliatieve uitslag of dermatitis, toxische huida eruptie). Huidreacties herstelden in het algemeen met standaard zorg, waaronder behandeling met topicale of systemische corticosteroiden. Indien een patiënt een diffuse of zeer inflammatoire uitslag heeft, kan doorverwijzing naar een dermatoloog en het staken van Zinbryta noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.8).

#### Depressie

Zinbryta dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met eerdere of huidige depressieve stoornissen. Patiënten die met Zinbryta worden behandeld dienen het advies te krijgen eventuele symptomen van nieuwe of verslechterende depressie en/of suïcidale gedachten onmiddellijk aan de voorschrijvende arts te melden. Indien een patiënt een ernstige depressie en/of suïcidale gedachten ontwikkelt, moet worden overwogen om met Zinbryta te stoppen (zie rubriek 4.8).

#### Infecties

Bij gebruik van Zinbryta zijn infecties gemeld, waarvan sommige ernstig (bijv. longontsteking en bronchitis). Indien zich een ernstige infectie ontwikkelt, kan het noodzakelijk zijn om de behandeling met Zinbryta te onderbreken totdat de infectie is verdwenen.

Tuberculose-infecties zijn gemeld bij patiënten die met Zinbryta werden behandeld. Bij patiënten die tuberculose hebben gehad, of die leven in gebieden waar de ziekte endemisch is, dient voor het begin van de behandeling screening op actieve tuberculose te worden uitgevoerd, en tijdens de behandeling moeten deze patiënten worden gecontroleerd.

Bij patiënten met een ernstige actieve infectie moet worden overwogen om het begin van de behandeling met Zinbryta uit te stellen (zie rubriek 4.8).

Zinbryta is niet onderzocht bij patiënten met immunodeficiëntiesyndromen.

#### Auto-immuun hemolytische anemie

Er is melding gemaakt van auto-immuun hemolytische anemie bij patiënten die met Zinbryta werden behandeld. Deze aandoening verdween met standaard behandeling en stopzetting van Zinbryta.

Als een patiënt verschijnselen of symptomen van auto-immuun hemolytische anemie ontwikkelt (bijv. bleekheid, vermoeidheid, donkere urine, geelzucht, kortademigheid), dient te worden overwogen om de patiënt naar een specialist door te verwijzen en met Zinbryta te stoppen (zie rubriek 4.8).

#### Maag-darmstelselaandoeningen

Bij gebruik van Zinbryta is colitis gemeld. De colitis verbeterde door het stoppen van Zinbryta en standaard behandeling. Geadviseerd wordt om patiënten die symptomen van colitis ontwikkelen (bijv. buikpijn, koorts, langdurige diarree) door te verwijzen naar een specialist (zie rubriek 4.8).

#### Lymfopenie

Wanneer lymfopenie tijdens klinische onderzoeken met Zinbryta werd waargenomen was deze meestal licht tot matig ( $\geq 500/\text{mm}^3$ ). Aanhoudende ernstige lymfopenie ( $< 500/\text{mm}^3$ ) werd niet waargenomen in klinische onderzoeken met Zinbryta. Als voorzorgsmaatregel wordt echter aanbevolen om elke 3 maanden het bloedbeeld te bepalen.

Het risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), dat met de behandeling met Zinbryta wordt geassocieerd, is niet vastgesteld.

#### Hulpstof-gerelateerde overwegingen

Dit geneesmiddel bevat 0,14 mmol natrium per dosis. Het is in wezen 'natriumvrij' en kan worden gebruikt door patiënten op een natriumarm dieet.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er wordt niet verwacht dat Zinbryta metabolisme ondergaat door leverenzymen of eliminatie via de nieren. Er zijn beperkte gegevens over het gelijktijdige gebruik van Zinbryta en symptomatische behandeling voor MS.

#### Leverbeschadiging

Gevalen van leverbeschadiging hebben zich voorgedaan bij patiënten die Zinbryta gebruiken samen met andere geneesmiddelen met een hepatotoxisch profiel, hoewel de rol van deze geneesmiddelen onzeker is. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Zinbryta met geneesmiddelen met bekend hepatotoxisch potentieel, waaronder zonder voorschrift verkrijgbare middelen en kruidensupplementen (zie rubriek 4.4).

#### Immunisaties

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens behandeling met Zinbryta is niet onderzocht. Vaccinatie met levende vaccins wordt niet geadviseerd tijdens de behandeling en tot 4 maanden na het stoppen ervan.

Bij een klinisch onderzoek ontwikkelden patiënten (n=90) bij langdurige behandeling met Zinbryta goede immuunrespons op een geïnactiveerd trivalent seizoensgriepvaccin. De grootte van de immuunrespons op het seizoensgriepvaccin, en het percentage patiënten met seroconversie en seroprotectie waren consistent met die welke bij gezonde vrijwilligerspopulaties zijn waargenomen. Patiënten behandeld met Zinbryta mogen niet-levende vaccins krijgen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Zinbryta bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Zinbryta dient alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt als de potentiële voordelen het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigen.

#### Borstvoeding

De beschikbare toxicologische gegevens bij zogende cynomolgus-apen hebben uitscheiding van daclizumab in melk laten zien (voor meer informatie zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of daclizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Hoewel menselijk IgG in moedermelk wordt uitgescheiden, suggereren gepubliceerde gegevens dat antilichamen in moedermelk de neonatale en zuigelingcirculaties niet in aanzienlijke hoeveelheden binnendringen. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Als een vrouw tijdens behandeling met Zinbryta borstvoeding wil geven, moet het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Bij dieronderzoeken is geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid zoals beoordeeld aan de hand van vruchtbaarheidsindices geconstateerd (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over de effecten van Zinbryta op de menselijke vruchtbaarheid.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zinbryta heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In het placebogecontroleerde onderzoek (het SELECT onderzoek) kregen 417 patiënten gedurende maximaal 1 jaar Zinbryta (150 mg, n=208; 300 mg, n=209; om de 4 weken). In het actiefgecontroleerde onderzoek (het DECIDE onderzoek) kregen 919 patiënten Zinbryta (150 mg om de 4 weken) en kregen 922 patiënten interferon bèta-1a intramusculair (30 microgram per week) gedurende minimaal 2 jaar en maximaal 3 jaar.

De meest gemelde bijwerkingen die bij patiënten behandeld met Zinbryta tot stoppen leidden, waren leverreacties, waaronder verhoging van serumtransaminasen (5%), en cutane reacties (4%) (zie rubriek 4.4).

De meest gemelde bijwerkingen voor Zinbryta waren rash, verhoogde alanineaminotransferase (ALAT), depressie, nasofaryngitis, bovenste luchtweginfectie, griep, orofaryngeale pijn, en lymfadenopathie.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden naar frequentie en incidentie weergegeven als MedDRA voorkeurstermen volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen. Binnen elke frequentiegroepering worden bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst. De incidentie van de bijwerkingen wordt weergegeven volgens de volgende categorieën:

- Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )
- Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld voor Zinbryta 150 mg

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste luchtweginfectie†	Zeer vaak
	Nasofaryngitis†	Zeer vaak
	Pneumonie	Vaak
	Ademhalingsweginfectie	Vaak
	Bronchitis	Vaak
	Virale infectie	Vaak
	Griep†	Vaak
	Laryngitis	Vaak
	Tonsillitis†	Vaak
	Faryngitis	Vaak
	Folliculitis	Vaak
	Rhinitis*	Vaak

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfadenopathie†	Vaak
	Lymfadenitis	Vaak
	Anemie*	Vaak
	Auto-immuun hemolytische anemie	Soms
Psychische stoornissen	Depressie*	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Orofaryngeale pijn†	Vaak
Maag-darmstelselaandoeningen	Diarree	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Dermatitis	Vaak
	Dermatitis allergisch	Vaak
	Eczeem†	Vaak
	Psoriasis	Vaak
	Seborroïsche dermatitis†	Vaak
	Huidexfoliatie	Vaak
	Rash*†	Vaak
	Maculo-papulaire rash	Vaak
	Acne†	Vaak
	Erytheem	Vaak
	Pruritus	Vaak
	Droge huid	Vaak
	Exfoliatieve uitslag	Soms
	Toxische huidruptie	Soms
	Nummulair eczeem	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie*	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Transaminasen verhoogd	Zeer vaak
	Auto-immuunhepatitis	Soms
	Hepatitis fulminant	Niet bekend
Onderzoeken	Leverfunctietests abnormaal	Zeer vaak
	Lymfocytentelling verlaagd	Vaak

\*Waargenomen met een  $\geq 2\%$  hogere incidentie dan placebo

†Waargenomen met een  $\geq 2\%$  hogere incidentie dan interferon bèta-1a (intramusculair)

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### Leverbeschadiging

Ernstige leverbeschadiging, waaronder fatale gevallen van auto-immuunhepatitis en fulminant leverfalen, heeft zich voorgedaan bij patiënten behandeld met Zinbryta. Ernstige reacties, waaronder auto-immuunhepatitis, hepatitis en geelzucht, werden in klinische onderzoeken bij 1,7% van de patiënten waargenomen.

In klinische onderzoeken deed zich op enig moment tijdens behandeling en tot 6 maanden na de laatste dosis Zinbryta een verhoging van de serumtransaminaseniveaus voor. De meeste patiënten hadden lichte verhogingen die lager dan of tot 3 x de ULN waren en spontaan verdwenen. In klinische onderzoeken werd bij met Zinbryta behandelde patiënten vaker een hogere incidentie van ALAT- of ASAT-verhogingen gemeld in vergelijking met placebo of interferon bèta-1a (intramusculair). De incidentie van stoppen wegens geneesmiddel-gerelateerde leverstoornissen was 5% bij met Zinbryta behandelde patiënten en 4% bij interferon bèta-1a (intramusculair).



Tabel 2. Cumulatieve incidenties van piekverhogingen van ALAT of ASAT (op basis van laboratoriumgegevens) waargenomen in klinische onderzoeken

	Daclizumab 150 mg (n=1943)	Interferon bèta-1a (n=922)	Placebo (n=204)
Totale blootstelling (patiëntjaren)	7011	1884	210
≥ 3 x ULN	13,6%	8,5%	3,4%
> 5 x ULN	9,0%	3,4%	0,5%
> 10 x ULN	4,3%	1,3%	0,0%
> 20 x ULN	1,4%	0,4%	0,0%
ASAT of ALAT ≥ 3 x ULN EN totaal bilirubine ≥ 2 x ULN	0,77%	0,1%	0,5%

### Huidreacties

In klinische onderzoeken verhoogde Zinbryta de incidentie van huidreacties [18% vs. 13% (placebo); 37% vs. 19% (interferon bèta-1a (intramusculair))] en ernstige huidreacties [<1% vs. 0% (placebo); 2% vs. <1% (interferon bèta-1a (intramusculair))] in vergelijking met placebo en interferon bèta-1a (intramusculair).

De meest voorkomende huidreacties waren rash, dermatitis, en eczeem. De meerderheid van de patiënten had huidreacties die licht of matig van ernst waren. Stoppen wegens huidreacties was bij met Zinbryta behandelde patiënten 4%.

### Depressie

In klinische onderzoeken verhoogde Zinbryta de incidentie van depressie [5% vs. 1% (placebo); 8% vs. 6% (interferon bèta-1a (intramusculair))]; de incidentie van ernstige reacties van depressie was bij Zinbryta <1%.

### Infecties

In klinische onderzoeken verhoogde Zinbryta de incidentie van infecties [50% vs. 44% (placebo); 65% vs. 57% (interferon bèta-1a (intramusculair))] en ernstige infecties [3% vs. 0% (placebo); 4% vs. 2% (interferon bèta-1a (intramusculair))] in vergelijking met placebo en interferon bèta-1a (intramusculair). De meest voorkomende soorten infecties waren bovenste luchtweginfectie en virale infecties. De gemiddelde duur was vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen. Het percentage infecties en ernstige infecties nam in de loop van de tijd niet toe. De meerderheid van patiënten met infecties ging door met de behandeling met Zinbryta. Stoppen met Zinbryta wegens infecties was <1%.

### Auto-immuun hemolytische anemie

Er is melding gemaakt van auto-immuun hemolytische anemie bij < 1% van de patiënten die in klinische onderzoeken met Zinbryta werden behandeld.

### Maag-darmstelselaandoeningen

Bij patiënten behandeld met Zinbryta werd in klinische onderzoeken een verhoogde incidentie van ernstige colitis (<1%) gemeld.

### Lymfadenopathie

In klinische onderzoeken verhoogde Zinbryta de incidentie van lymfadenopathie, waarbij de aanvang zich gedurende de behandelingsperiode voordeed. Stoppen wegens lymfadenopathie was <1% bij met Zinbryta behandelde patiënten. De meerderheid van de patiënten met lymfadenopathie ging door met de behandeling met Zinbryta, en de meerderheid van de gevallen herstelde binnen 3 maanden.

### Immunogeniciteit

In het DECIDE onderzoek (zie rubriek 5.1) werden patiënten getest op antilichamen tegen geneesmiddel (daclizumab) in week 4 en ongeveer elke 3 maanden daarna. Behandelingsgerelateerde

antilichamen tegen geneesmiddel en neutraliserende antilichamen werden waargenomen bij respectievelijk 19% (175/913) en 8% (71/913) van de onderzoekspatiënten. De meerderheid van de behandelingsgerelateerde antilichaamreacties tegen het geneesmiddel was van voorbijgaande aard (12% [110/913]) en de resterende minderheid (7% [65/913]) was blijvend. Onder de evalueerbare patiënten was de meerderheid van de behandelingsgerelateerde neutraliserende antilichaamreacties van voorbijgaande aard (6% [56 van 913]) en had 2% van de patiënten (15 of 913) blijvende reacties. Behandeling gerelateerde antilichaamreacties tegen het geneesmiddel en neutraliserende antilichaamreacties deden zich voornamelijk voor tijdens het eerste jaar van de behandeling en hun frequentie nam af met voortgezette behandeling met Zinbryta.

Bij patiënten met neutraliserende antilichamen werd de klaring van daclizumab gemiddeld verhoogd met 19% (zie rubriek 5.2). Er was geen duidelijke correlatie van antilichamen tegen het geneesmiddel of neutraliserende antilichamen met de klinische respons, bijwerkingen, of het farmacodynamisch profiel van daclizumab.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in Aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

De gemelde ervaring met overdosering is beperkt. De veiligheid van doses boven 300 mg subcutaan toegediend en 400 mg intraveneus toegediend is niet geëvalueerd. Doses tot dit niveau werden goed getolereerd zonder bewijs van acute toxiciteit. Verwacht wordt dat potentiële bijwerkingen boven dit niveau consistent zijn met het veiligheidsprofiel van daclizumab bij MS-patiënten.

#### Behandeling

In geval van overdosering kan de patiënt medische hulp nodig hebben en moet geschikte ondersteunende behandeling worden gegeven.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: immunosuppressiva, interleukineremmers, ATC-code: L04AC01

#### Werkingsmechanisme

Daclizumab is een gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam dat zich bindt aan CD25 (IL-2R $\alpha$ ), en binding van IL-2 aan CD25 voorkomt. Daclizumab moduleert signalering van IL-2 door signalering van CD25-afhankelijke IL-2-receptor met hoge affiniteit te blokkeren, wat resulteert in hogere niveaus van IL-2 beschikbaar voor signalering via de IL-2 receptor met een kleinere affiniteit. Tot de belangrijkste effecten van deze modulatie van de IL-2-route die potentieel is gerelateerd aan de therapeutische effecten van daclizumab in MS behoren selectief antagonisme van geactiveerde T-celreacties, en expansie van immunoregulerende CD56<sup>bright</sup>-naturalkillercellen (NK-cellen), waarvan is aangetoond dat ze selectief geactiveerde T-cellen verminderen. Deze immunomodulerende effecten van daclizumab worden verondersteld samen de CZS-pathologie in MS te reduceren en daarmee het zich voordoen van recidieven en de invaliditeitsprogressie te reduceren.

#### Farmacodynamische effecten

In klinische onderzoeken waren de farmacodynamische effecten van Zinbryta 150 mg, om de 4 weken subcutaan toegediend, consistent met de modulering van signalering van IL-2 zoals blijkt uit de snelle en aanhoudende saturatie van de doel-CD25-receptoren op circulerende T-cellen en een aanhoudende

ongeveer 2-voudige toename in serumconcentratie van IL-2. Daarnaast werd binnen 2 weken na de eerste dosis een toename in CD56<sup>bright</sup>-NK-cellen en een afname in regulerende T-cellen (gedefinieerd als CD4<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>FoxP3<sup>+</sup>-T-cellen) waargenomen, met een aanhoudende 5-voudige toename in CD56<sup>bright</sup>-NK-cellen boven de uitgangssituatie en een afname van ongeveer 60% in regulerende T-cellen in de behandelingsfase, met ongeveer 20-24 weken na de laatste dosis een terugkeer naar niveaus van de uitgangssituatie. Tijdens behandeling met Zinbryta bleven de gemiddelde aantallen cellen voor de belangrijkste immuunsubgroepen (T-, B-, en NK-cellen) binnen normaal bereik; het totale aantal lymfocyten, T- en B-cellen nam tijdens het eerste jaar van de behandeling met gemiddeld ≤10% af vanaf de uitgangssituatie. De totale aantallen lymfocyten keerden ongeveer 8-12 weken na de laatste dosis Zinbryta (150 mg) terug naar niveaus van de uitgangssituatie. Totale aantallen lymfocyten <0,8x10<sup>9</sup> cellen/l ([*Common Terminology Criteria for Adverse Events* – CTCAE] van graad 2; ten minste één meting) deden zich voor bij 4% van met placebo behandelde en 5% van met Zinbryta behandelde patiënten in het SELECT-onderzoek, en 9% van met interferon bèta-1a (intramusculair) behandelde en 8% van met Zinbryta behandelde patiënten in het DECIDE-onderzoek. Totale aantallen NK-cellen namen ongeveer 1,5-voudig toe als gevolg van de verandering in CD56<sup>bright</sup>-NK-cellen.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Zinbryta werd aangetoond in twee onderzoeken (SELECT en DECIDE) bij patiënten met RMS. Het SELECT-onderzoek was dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, met Zinbryta 150 mg (n=208) of 300 mg (n=209) versus placebo (n=204) om de 4 weken gedurende 52 weken. Het DECIDE-onderzoek was dubbelblind, gerandomiseerd, actiefgecontroleerd met parallelle groepen met Zinbryta 150 mg om de 4 weken (n=919) versus interferon bèta-1a (intramusculair) 30 microgram per week (n=922) gedurende minimaal 2 tot maximaal 3 jaar (96 tot 144 weken). De opzet en kenmerken in de uitgangssituatie van het onderzoek staan in tabel 3.

Tabel 3: Onderzoeksopzet en kenmerken in de uitgangssituatie voor het SELECT-onderzoek en het DECIDE-onderzoek

Onderzoeksnaam	SELECT	DECIDE
<b>Onderzoeksopzet</b>		
Behandeling	52 weken	96 tot 144 weken
Ziektegeschiedenis	Patiënten met RMS, ten minste 1 recidief (klinisch en/of MRI) tijdens het jaar voorafgaand aan randomisatie, en met een EDSS-score tussen 0 en 5,0. Voor DECIDE waren ook ten minste 2 recidieven (waarvan één een klinisch recidief was) vereist binnen de voorafgaande 3 jaar	
<b>Kenmerken in de uitgangssituatie</b>		
Gemiddelde leeftijd (jaar)	35,7	36,3
Gemiddelde ziekteduur (jaar)	4,1	4,2
Gemiddeld aantal recidieven binnen 12 maanden voorafgaand aan het onderzoek	1,4	1,6
Mediane EDSS-score	2,5	2,0
Percentage met EDSS ≥ 3,5	36%	30%
Percentage met ≥ 1 Gd-aankleurende laesie (gemiddeld)	44% (1,8)	46% (2,1)
Percentage ≥ 2 recidieven in het jaar voorafgaand aan het onderzoek	31%	46%
Percentage voorafgaand DMT-gebruik (%)	20%	41%

Resultaten voor het SELECT-onderzoek worden in tabel 4 weergegeven. Behandeling met Zinbryta 150 mg om de 4 weken versus placebo verminderde het aantal recidieven op jaarbasis (*Annualised*

Relapse Rate, ARR) en het risico op recidief significant in vergelijking met placebo. Daarnaast was er bij met Zinbryta behandelde patiënten een statistisch significant effect op de bevestigde invaliditeitsprogressie na 24 weken met een hazard ratio van 0,24 [95%-BI: 0,09, 0,63]. De dosis van 300 mg gaf geen extra voordeel boven de dosis van 150 mg.

Tabel 4: Klinische en MRI-resultaten van het SELECT-onderzoek (na 52 weken)

	Placebo	Zinbryta 150 mg	p-waarde
<b>Klinische eindpunten</b>			
Aantal patiënten	196	201	
Aantal recidieven op jaarbasis (Annualised Relapse Rate/ARR)	0,458	0,211	
Rate ratio [95%-BI]		0,461 [0,318, 0,668]	p<0,0001
Percentage recidiefvrije patiënten	64%	81%	
Hazard ratio* [95%-BI]		0,45 [0,30, 0,67]	p<0,0001
Percentage met bevestigde invaliditeitsprogressie na 24 weken	11%	2,6%	
Hazard ratio [95%-BI]		0,24 [0,09, 0,63]	p=0,0037
Percentage met bevestigde invaliditeitsprogressie na 12 weken	13%	6%	
Hazard ratio [95%-BI]		0,43 [0,21, 0,88]	p=0,0211
Gemiddelde verandering in MSIS-29 fysieke score	3,0 punt verslechtering	1,0 punt verbetering	p=0,0008
<b>MRI-eindpunten<sup>#</sup></b>			
Gemiddeld aantal nieuwe of nieuw groter wordende T2-hyperintense laesies	8,13	2,4	
Gemiddeld laesie-percentage [95%-BI]		0,30 [0,22, 0,40]	p<0,0001
Gemiddeld aantal nieuwe T1-Gd- aankleurende laesies tussen 8 en 24 weken (op maandelijkse MRI-scans)	4,79	1,46	
Gemiddeld laesie-percentage [95%-BI]		0,31 [0,20, 0,48]	p<0,0001

\* Hazard ratio voor het risico op recidief

<sup>#</sup> In MRI-analyse is voor elk eindpunt de evalueerbare dataset gebruikt; T1-Gd- aankleurende: MRI-intensieve populatie

Tabel 5 en figuur 1 en 2 tonen de resultaten van het DECIDE-onderzoek. Zinbryta zorgde voor een significante reductie van de ARR en het risico op recidief, in vergelijking met patiënten behandeld met interferon bèta-1a (intramusculair). Daarnaast was er bij met Zinbryta behandelde patiënten een statistisch significant effect op de bevestigde invaliditeitsprogressie na 24 weken met een hazard ratio van 0,73 [95%-BI: 0,55, 0,98]. In week 96 toonde Zinbryta een statistisch significante reductie in het aantal nieuwe of nieuw groter wordende T2-hyperintense laesies, het aantal nieuwe T1-Gd-

aankleurende laesies en het gemiddelde aantal nieuwe T1-hypo-intense laesies. Daarnaast reduceerde Zinbryta klinisch relevante verslechtering bij het door patiënten gemelde fysieke effect van MS ( $\geq 7,5$  punt verslechtering vanaf de uitgangssituatie tot week 96 in de MSIS-29 fysieke score) in vergelijking met interferon bèta-1a (intramusculair).

Tabel 5: Klinische en MRI-resultaten van het DECIDE-onderzoek (96 weken tot 144 weken)  
(Waarden verwijzen naar resultaten in week 96, tenzij anders aangegeven).

	<b>Interferon bèta-1a (intramusculair) 30 microgram</b>	<b>Zinbryta 150 mg</b>	<b>p-waarde</b>
<b>Klinische eindpunten</b>			
Aantal patiënten	922	919	
Aantal recidieven op jaarbasis (Annualised Relapse Rate/ARR)*	0,393	0,216	
Rate ratio* [95%-BI]		0,550 [0,469, 0,645]	p<0,0001
Percentage recidiefvrije patiënten	59%	73%	
Hazard ratio##* [95%-BI]		0,59 [0,50, 0,69]	p<0,0001
Percentage met bevestigde invaliditeitsprogressie na 24 weken	12%	9%	
Hazard ratio* [95%-BI]		0,73 [0,55, 0,98]	p=0,03
Percentage met bevestigde invaliditeitsprogressie na 12 weken	14%	12%	
Hazard ratio* [95%-BI]		0,84 [0,66, 1,07]	p=0,16
Percentage patiënten met klinisch relevante verslechtering in MSIS-29 fysieke score ( $\geq 7,5$ punt)	23%	19%	
Odds ratio [95%-BI]		0,76 [0,60, 0,95]	p=0,018
<b>MRI-eindpunten</b>			
Gemiddeld aantal nieuwe of nieuw groter wordende T2-hyperintense laesies	9,44	4,31	
Gemiddeld laesie-percentag [95%-BI]		0,46 [0,39, 0,53]	p<0,0001
Gemiddeld aantal nieuwe T1-Gd- aankleurende laesies	1,0	0,4	
Odds ratio [95%-BI]		0,25 [0,20, 0,32]	p<0,0001

Gemiddeld aantal nieuwe T1-hyperintense laesies	4,43	2,13	
Gemiddeld laesie-percentage [95%-BI]		0,48 [0,42, 0,55]	p<0,0001

\* Percentages en risicoreducties/eindpunten zijn berekend over de behandelingsperiode tot 144 weken.

# Hazard ratio voor het risico op recidief.

† In MRI-analyse is voor elk eindpunt de evalueerbare dataset gebruikt.

Subgroepanalyses van de onderzoeken SELECT en DECIDE toonden een consequent effect van Zinbryta aan in vergelijking met placebo en interferon bèta-1a (intramusculair) in subgroepen gedefinieerd door demografische kenmerken en kenmerken van de ziekte MS. In de subgroepanalyse van het DECIDE-onderzoek werd een statistisch significante reductie waargenomen in vergelijking met interferon bèta-1a (intramusculair) op ARR en het aantal nieuwe of nieuw groter wordende T2-hyperintense laesies in subgroepen (geslacht, leeftijd, voorafgaande MS-DMT-behandeling, en niveaus van ziekteactiviteit).

Hoewel het effect op invaliditeitsprogressie voornamelijk was te zien bij patiënten met EDSS < 3,5 in de uitgangssituatie, werd bewijs van werkzaamheid aangetoond bij patiënten met *relapsing* secundaire progressieve MS (SPMS) zoals gedefinieerd door EDSS  $\geq$  3,5 in de uitgangssituatie en minstens één van deze drie: bevestigde verslechtering van de EDSS na 24 weken, of  $\geq$  20% daling op de *Timed 25-foot Walk* (T25FW), of  $\geq$  20% afname op de *9-Hole Peg Test* (9-HPT).

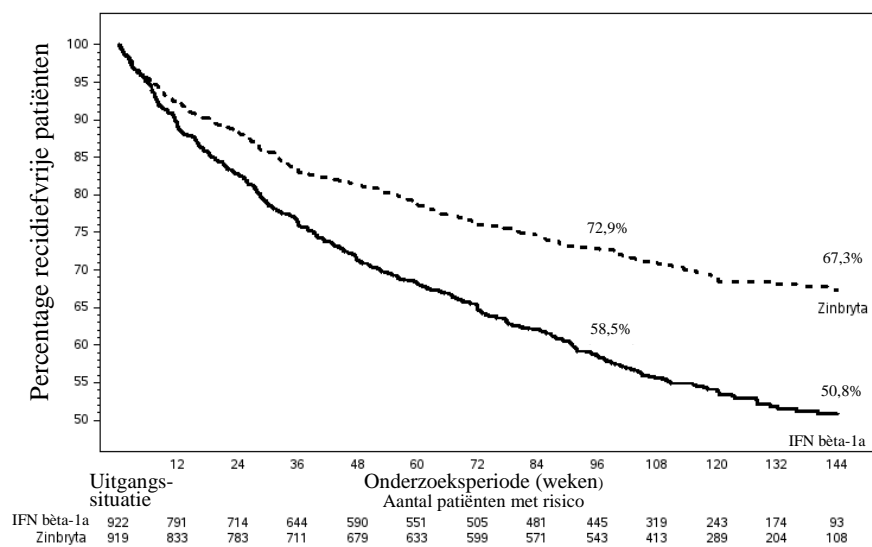
#### Werkzaamheid bij patiënten met zeer actieve ziekte

Zeer actieve ziekte werd als volgt gedefinieerd:

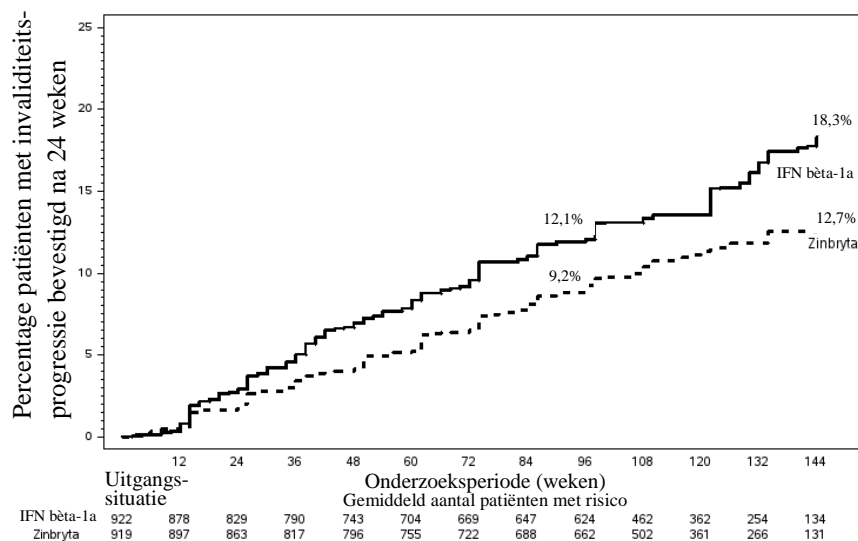
- Patiënten met 2 of meer recidieven in 1 jaar, en met 1 of meer Gd-aankleurende laesies op een hersen-MRI, of
- Patiënten die niet hebben gereageerd op een volledige en adequate kuur (ten minste 1 jaar) van voorafgaande DMT-behandeling, die ten minste 1 recidief tijdens behandeling in het voorgaande jaar hebben gehad, en ten minste 9 T2-hyperintense laesies hebben bij craniale MRI of ten minste 1 Gd-aankleurende laesie, of een onveranderd of toegenomen recidiefpercentage in het voorgaande jaar hebben in vergelijking met de vorige 2 jaar.

Klinische onderzoeksgegevens uit het DECIDE-onderzoek tonen consequente behandelingseffecten aan in de subgroep met zeer actieve ziekte. Vergeleken met interferon bèta-1a intramusculair (n=440), leidde Zinbryta (n=404) tot reducties in ARR (rate ratio 0,52 [95%-BI: 0,42, 0,64], p<0,0001), aantal nieuwe of nieuw groter wordende hyperintense T2-laesies (gemiddeld laesie-percentage 0,46 [95%-BI: 0,37, 0,57], p<0,0001), en bevestigde invaliditeitsprogressie na 24 weken (hazard ratio 0,60 [95%-BI: 0,40, 0,89], p=0,012).

Figuur 1: Percentage recidiefrije patiënten (DECIDE-onderzoek)



Figuur 2: Percentage patiënten met bevestigde invaliditeit na 24 weken (DECIDE-onderzoek)



### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zinbryta in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met multiple sclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van daclizumab wordt goed beschreven door een twee-compartimentenmodel met eerste-orde absorptie en eliminatie.

### Absorptie

Na subcutane toediening van daclizumab varieerde de mediane tijd voor het bereiken van maximum serumconcentraties ( $T_{max}$ ) van 5 tot 7 dagen. De absolute biologische beschikbaarheid van daclizumab 150 mg subcutaan toegediend was ongeveer 90% gebaseerd op een *cross-study* farmacokinetische populatieanalyse van subcutane en intraveneuze dosering.

### Distributie

Na subcutane toediening van daclizumab 150 mg om de 4 weken werden serumconcentraties van daclizumab bij steady state bereikt bij de 4e dosis en daclizumab accumuleerde tot een ongeveer 2,5-voudig niveau in vergelijking met een enkele dosis. Bij steady state waren de waarden voor de gemiddelde maximum serumconcentratie van daclizumab ( $C_{max}$ ), de minimum serumconcentratie ( $C_{min}$ ) en het oppervlak onder de serumconcentratie-tijdcurve over het doseringsinterval ( $AUC_{tau}$ ) respectievelijk ongeveer 30 microgram/ml, 15 microgram/ml en 640 dag\*microgram/ml, met een inter-patiënt variabiliteit (% CV) van ongeveer 40%.

Op basis van de *cross-study* farmacokinetische populatieanalyse is het distributievolume van daclizumab bij steady state 6,34 l bij een patiënt met een lichaamsgewicht van 68 kg (geschatte mediaan van de geëvalueerde patiënten). Dit kleine distributievolume geeft aan dat daclizumab zich voornamelijk bevindt in de vasculaire en interstitiële ruimten.

### Biotransformatie

De exacte metabolische route van daclizumab is niet gekarakteriseerd. Er wordt verwacht dat daclizumab, als een IgG1 monoklonaal antilichaam, katabolisme ondergaat tot peptiden en aminozuren op dezelfde manier als endogeen IgG. Er wordt niet verwacht dat daclizumab metabolisme ondergaat door leverenzymen zoals CYP-iso-enzymen (zie rubriek 4.5).



### Eliminatie

Er wordt niet verwacht dat daclizumab, als een IgG1 monoklonaal antilichaam, eliminatie via de nieren ondergaat.

Op basis van de *cross-study* farmacokinetische populatieanalyse is de klaring van daclizumab 0,212 l/dag met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 21 dagen. De klaring van daclizumab bij patiënten die neutraliserende antilichamen ontwikkelden was gemiddeld 19% hoger (zie rubriek 4.8 Immunogeniciteit).

### Lineariteit/Niet-lineariteit

Consistent met resultaten uit individuele onderzoeken gaf een *cross-study* farmacokinetische populatieanalyse aan dat blootstelling aan daclizumab meer dan dosisevenredig is in het subcutane dosisbereik van 50 mg tot 100 mg en dosisevenredig is in het subcutane dosisbereik van 100 mg tot 300 mg.

### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Binnen de onderzochte doseringsschema's van daclizumab 150 mg en 300 mg subcutaan toegediend om de 4 weken bij MS-patiënten was er geen duidelijke relatie tussen blootstelling aan daclizumab en klinische werkzaamheidseindpunten (ARR, T2-laesies en Gd-aankleurende laesies) of veiligheidseindpunten van belang (ernstige infectiestatus, matige of ernstige cutane bijwerking, en ASAT/ALAT > 5 maal de ULN).

### Speciale populaties

#### Nier- of leverfunctiestoornis

Er werden geen onderzoeken verricht om de farmacokinetiek van daclizumab bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis te evalueren. Er wordt niet verwacht dat daclizumab eliminatie via de nieren of metabolisme door leverenzymen ondergaat (zie rubriek 4.2).

#### Gewicht

Op basis van de *cross-study* farmacokinetische populatieanalyse maakte lichaamsgewicht minder dan 40% van de inter-patiënt variabiliteit uit bij de klaring van daclizumab. Er werden geen relevante verschillen in klinische werkzaamheid of veiligheid waargenomen onder de subgroepen van MS-patiënten per gewichtskwartiel in het DECIDE-onderzoek.

#### Leeftijd en geslacht

Op basis van de *cross-study* farmacokinetische populatieanalyse werd de farmacokinetiek van daclizumab niet beïnvloed door leeftijd (bereik: 18 tot 66 jaar; n=1670) of geslacht (n = 567 mannen en 1103 vrouwen).

#### Ras

Er werden geen farmacokinetische verschillen waargenomen tussen Japanse en blanke gezonde vrijwilligers.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische veiligheidsonderzoeken werden verricht bij cynomolgus-apen wegens soortspecificiteit van daclizumab dat alleen aan humaan of primate CD25 bindt.

### Carcinogenese

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken met daclizumab verricht. In twee onderzoeken van 9 maanden met apen werd geen pre-neoplastisch of neoplastisch weefsel waargenomen.

### Mutagenese

Er zijn geen genotoxiciteitsonderzoeken verricht.

### Reproductietoxiciteit

Daclizumab had geen effect op de reproductiecapaciteit van mannelijke en vrouwelijke cynomolgus- apen (AUC bij vrouwtjes en mannetjes respectievelijk tot 85 en 100 keer hoger dan de blootstelling aan de klinische dosis). Er was geen effect op de ontwikkeling van de foetus en geen bewijs van teratogeniciteit. Daclizumab had geen effect op peri- en postnatale ontwikkeling van geboorte tot 6 maanden bij de nakomelingen. Blootstellingen (AUC) in deze onderzoeken varieerden van 55 tot 140 maal de blootstelling waargenomen bij de klinische dosis. Daclizumab werd aangetroffen in de melk van 11/14 lacterende apen op niveaus die <0,122% van de moederlijke serumniveaus waren, zonder dat er bijwerkingen werden waargenomen bij de nakomelingen.

### Toxicologie

In twee onderzoeken van 9 maanden verricht bij cynomolgus- apen werd daclizumab subcutaan toegediend met tweewekelijkse doses van 10-200 mg/kg.

Chronische toediening van daclizumab bij alle doses verhoogde de incidentie van huidbevindingen (in vergelijking met die welke werden waargenomen bij controledieren). Deze bevindingen (droge, rode, verhoogde onregelmatige plekken op de huid, in vergelijking met controlegroepen, die microscopisch correleerden met acanthose/hyperkeratose en subacute tot chronische inflammatie) werden voornamelijk gekarakteriseerd als licht tot matig, waarbij één geval als ernstig werd beoordeeld.

Een dosisafhankelijke toename in de incidentie van microgliale aggregaten boven de achtergrond werd waargenomen in de hersenen en het ruggenmerg van apen behandeld met  $\geq 35$  mg/kg, (AUC 27 maal hoger dan de klinische dosis). Na een herstelperiode van tot 12 weken was er bewijs van reversibiliteit. Microgliale aggregaten bij apen namen bij een langere doseringsperiode niet toe in incidentie of ernst en werden niet geassocieerd met neuronale schade of neurologische gedragseffecten. Een kleine subgroep van microgliale aggregaten werd geassocieerd met microhemorragie maar zonder duidelijke functionele restverschijnselen bij apen.

Onderzoekende *in-vitro*-studies suggereren dat microgliale aggregaten niet het gevolg zijn van een direct effect van daclizumab op microgliale cellen, maar waarschijnlijk toewijsbaar zijn aan een toename in lokale biologische beschikbaarheid van IL-2.

De klinische relevantie van microgliale aggregaten is onbekend, maar er zijn bij apen geen schadelijke neurologische effecten waargenomen die toewijsbaar zijn aan de microscopische verandering.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumsuccinaat  
Barnsteenzuur  
Natriumchloride  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Zinbryta kan bij kamertemperatuur (tot 30°C) gedurende 30 dagen in de oorspronkelijke verpakking worden bewaard.

Zinbryta mag niet in de koelkast worden teruggeplaatst als het eenmaal op kamertemperatuur gebracht is.

Zinbryta moet worden weggegooid als het meer dan in totaal 30 dagen buiten de koelkast is bewaard of als het niet duidelijk is hoe lang Zinbryta bij kamertemperatuur is bewaard.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor extra informatie over bewaren bij kamertemperatuur, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Voorgevulde spuit van glas (Type 1) met een rubberen stop en een stugge thermoplastische naaldbeschermer, die 1 ml oplossing bevat. Een ingezette naald van 29 Gauge, 0,5 inch, is reeds aan de spuit bevestigd.

Verpakkingsgrootten:

- Verpakking die één voorgevulde spuit van 150 mg bevat.
- Meervoudige verpakking voor 3 maanden die drie voorgevulde spuiten van 150 mg (3 dozen met elk 1 spuit) bevat.

Een voorgevulde spuit Zinbryta bevindt zich in een met een veer uitgeruste peninjector genaamd Zinbryta Pen. De spuit in de pen is een voorgevulde spuit van glas (Type 1) met een rubber stop en een stugge thermoplastische naaldbeschermer, die 1 ml oplossing bevat. Een ingezette naald van 29 Gauge, 0,5 inch, is reeds aan de spuit bevestigd.

Verpakkingsgrootten:

- Verpakking die één voorgevulde pen van 150 mg bevat.
- Meervoudige verpakking voor 3 maanden die drie voorgevulde pennen van 150 mg (3 dozen met elk 1 pen) bevat.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/003

EU/1/16/1107/004

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 juli 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF  
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR  
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN  
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE  
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN  
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET  
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND  
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof:

Biogen Inc  
5000 Davis Drive  
Research Triangle Park  
North Carolina  
27709  
VERENIGDE STATEN

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

**Risico minimalisatie materiaal betreffende daclizumab voor zorgverleners voor beheersing van het risico op leverbeschadiging/Patiëntenwaarschuwingskaart en Bevestigingsformulier**

Voorafgaand aan de marktintroductie van Zinbryta in elke lidstaat moet de vergunninghouder de inhoud en de opzet van het voorlichtingsprogramma afstemmen met de bevoegde nationale autoriteit, inclusief communicatiemedia, distributiemodaliteiten, en alle andere aspecten van het programma.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat van de EU waar Zinbryta in de handel wordt gebracht alle voorschrijvers een voorlichtingspakket krijgen, dat als doel heeft het risico van ernstige leverbeschadiging (potentieel levensbedreigend of fataal) te voorkomen en/of tot het minimum te beperken en patiënten te informeren over de onvoorspelbaarheid van deze voorvallen, en dat de volgende elementen bevat:

- Samenvatting van de productkenmerken (SPC) en bijsluiter;
- Risico minimalisatie materiaal betreffende daclizumab voor zorgverleners voor beheersing van het risico op leverbeschadiging;
- Patiëntenwaarschuwingskaart;
- Bevestigingsformulier.

Het risico minimalisatie materiaal betreffende daclizumab voor zorgverleners **voor beheersing van het risico op leverbeschadiging** moet beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg voorlichting geven over:

- Het onvoorspelbare risico van ernstige of potentieel fatale leverbeschadiging op enig moment tijdens de behandeling en tot meerdere maanden na de laatste dosis;
- De contra-indicatie bij alle patiënten met een reeds bestaande leveraandoening of leverfunctiestoornis;
- De aanbeveling dat niet met de behandeling mag worden begonnen bij patiënten met een auto-immuunaandoening (anders dan multiple sclerose);
- De noodzaak van screening op hepatitis B en hepatitis C voordat met de behandeling wordt begonnen en de aanbeveling voor patiënten die positief testen op een HBV- of HCV-infectie om een arts te raadplegen met ervaring in de behandeling van die aandoeningen;
- De aanbeveling dat niet met een behandeling met Zinbryta mag worden begonnen bij patiënten met ALAT- of ASAT-niveaus van  $\geq 2$  maal de ULN, en dat de behandeling moet worden gestopt bij patiënten met ALAT- of ASAT-niveaus van  $> 3$  maal de ULN;
- Het belang van controle van de leverfunctie (ASAT-, ALAT- en totale bilirubineniveaus) ten minste maandelijks (of frequenter indien klinisch geïndiceerd) zo kort mogelijk vóór elke toediening van de behandeling, en tot zes maanden na de laatste dosis;
- De behandeling van patiënten die Zinbryta krijgen en die verschijnselen en symptomen vertonen van potentiële leverbeschadiging, met inbegrip van stoppen van behandeling, mogelijke overweging van een aanvullende therapie, en onmiddellijke doorverwijzing naar een hepatoloog;

- De noodzaak tot voorzichtigheid betreffende het gelijktijdige gebruik van andere hepatotoxische geneesmiddelen;
- De noodzaak van het verstrekken van de Patiëntenwaarschuwingskaart en het Bevestigingsformulier aan de patiënt, van bespreking van de inhoud ervan alvorens een behandeling met Zinbryta te beginnen, van voorlichten van patiënten over het risico op leverbeschadiging, de noodzaak van periodieke controle en de verschijnselen of symptomen die duiden op een leverfunctiestoornis.

De **Patiëntenwaarschuwingskaart** moet:

- Bedoeld zijn om artsen in staat te stellen om patiëntvriendelijke informatie te verstrekken;
- Patiënten informeren over het onvoorspelbare risico op ernstige en potentieel fatale leverbeschadiging op enig moment tijdens behandeling en tot meerdere maanden na de behandeling;
- Patiënten informeren over de noodzaak van controle van de leverfunctie tijdens de behandeling en tot 6 maanden na de laatste dosis Zinbryta;
- Patiënten voorlichting geven over het belang van:
  - Het naleven van de maandelijkse leverfunctietests (of frequenter, indien klinisch geïndiceerd tijdens de behandeling);
  - Het herkennen van de symptomen en verschijnselen van mogelijke leverbeschadiging zodat ze zich bewust zijn van situaties waarbij zij tijdig contact moeten opnemen met een arts.

Het **Bevestigingsformulier** is bedoeld om informatie te geven over het risico op ernstige leverbeschadiging bij patiënten. Het moet de volgende elementen bevatten:

- Voorafgaand aan het (opnieuw) beginnen met de behandeling, bevestiging van het volgende:
  - Een gesprek tussen de arts en de patiënt over het risico op ernstige en potentieel fatale leverbeschadiging en de onvoorspelbare aard van zulke reacties en over de mogelijkheid van overschakelen op een andere behandeling ingeval van ALAT- of ASAT-niveaus > 3 maal de ULN;
  - De patiënt begrijpt de verstrekte informatie over het risico;
  - Ontvangst van een kopie van het Bevestigingsformulier;
  - Ontvangst van de Patiëntenwaarschuwingskaart;
- Het belang van controle van de leverfunctie, ten minste maandelijks tijdens de behandeling (of frequenter indien klinisch geïndiceerd) en tot 6 maanden na de laatste dosis;
- Het belang van het vaststellen van verschijnselen en symptomen die zouden kunnen duiden op leverbeschadiging, en als die zich voordoen, onmiddellijk contact op te nemen met hun arts;
- Patiëntgegevens, handtekening en datum;
- Naam van de voorschrijver, handtekening en datum.



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zinbryta 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
Zinbryta 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
daclizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg daclizumab in 1 ml  
Elke voorgevulde pen bevat 150 mg daclizumab in 1 ml

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumsuccinaat, barnsteenzuur, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit  
1 voorgevulde pen

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Hier openen  
Hier scheuren

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Kan eenmalig tot 30 dagen bij kamertemperatuur (tot 30°C) worden bewaard. Mag na bewaring bij kamertemperatuur niet terug in de koelkast worden geplaatst.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Zinbryta

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**MEERVOUDIGE VERPAKKING OMDOOS (voorzien van Blue Box)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zinbryta 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
Zinbryta 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
daclizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg daclizumab in 1 ml  
Elke voorgevulde pen bevat 150 mg daclizumab in 1 ml

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumsuccinaat, barnsteenzuur, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

Meervoudige verpakking: 3 voorgevulde spuiten (3 verpakkingen van 1).

Meervoudige verpakking: 3 voorgevulde pennen (3 verpakkingen van 1).

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Kan eenmalig tot 30 dagen bij kamertemperatuur (tot 30°C) worden bewaard. Mag na bewaring bij kamertemperatuur niet terug in de koelkast worden geplaatst.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Zinbryta

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**MEERVOUDIGE VERPAKKING BINNENDOOS (niet voorzien van Blue Box)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zinbryta 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
Zinbryta 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
daclizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg daclizumab in 1 ml  
Elke voorgevulde pen bevat 150 mg daclizumab in 1 ml

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumsuccinaat, barnsteenzuur, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit. Onderdeel van een meervoudige verpakking, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

1 voorgevulde pen. Onderdeel van een meervoudige verpakking, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Hier openen  
Hier scheuren

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Kan eenmalig tot 30 dagen bij kamertemperatuur (tot 30°C) worden bewaard. Mag na bewaring bij kamertemperatuur niet terug in de koelkast worden geplaatst.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Zinbryta

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket voorgevulde spuit**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Zinbryta 150 mg injectie  
daclizumab  
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket voorgevulde pen**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Zinbryta 150 mg injectie  
daclizumab  
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker**

### **Zinbryta 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit Zinbryta 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen daclizumab**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

**Naast deze bijsluiter krijgt u van uw arts ook een patiëntenwaarschuwingskaart. Daarin staat belangrijke veiligheidsinformatie die u moet weten voor en tijdens de behandeling met Zinbryta.**

- Bewaar deze bijsluiter en de patiëntenwaarschuwingskaart. Misschien heeft u hem later weer nodig. Draag de bijsluiter en patiëntenwaarschuwingskaart bij u tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis Zinbryta, omdat bijwerkingen nog kunnen optreden zelfs nadat u met de behandeling bent gestopt.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Zinbryta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor het injecteren van Zinbryta

#### **1. Wat is Zinbryta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

De werkzame stof in Zinbryta is daclizumab. Dit is een type geneesmiddel dat een monoklonaal antilichaam wordt genoemd.

##### **Waarvoor wordt Zinbryta gebruikt?**

Zinbryta wordt gebruikt voor de behandeling van *relapsing* vormen van multiple sclerose (MS) bij volwassenen die, ondanks behandeling met ten minste twee MS-behandelingen, niet reageerden en die geen andere behandelingen kunnen krijgen.

Bij MS veroorzaakt het immuunsysteem van het lichaam een ontsteking die schade toebrengt aan het beschermende laagje (genaamd myeline) rondom de zenuwen in het centrale zenuwstelsel (inclusief de hersenen en het ruggenmerg). Dit verlies aan myeline wordt demyelinisatie genoemd. Hierdoor kunnen de zenuwen niet meer goed werken.

Mensen met *relapsing* MS krijgen herhaalde aanvallen (relapsen of terugvallen) van symptomen doordat hun zenuwen niet goed werken. Deze symptomen verschillen van patiënt tot patiënt, maar bestaan meestal uit klachten zoals moeite met lopen, met zien en met het evenwicht.

De symptomen kunnen na de relaps volledig verdwijnen, maar in de loop van de tijd kunnen sommige klachten zich blijven voordoen tussen relapsen in, en dagelijkse activiteiten verstoren.

## Hoe werkt Zinbryta?

**Zinbryta werkt door te voorkomen dat het immuunsysteem van het lichaam uw hersenen en ruggenmerg beschadigt.** Dit kan ervoor zorgen dat u minder terugvallen heeft en het middel kan de invaliderende effecten van MS vertragen. Behandeling met Zinbryta kan ertoe bijdragen dat de ziekte niet erger wordt, hoewel MS er niet door zal genezen. Uw arts zal beslissen of Zinbryta voor u het geschikte geneesmiddel is.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft leverproblemen.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u behalve MS nog een andere auto-immuunaandoening heeft.
- als u naast Zinbryta nog andere geneesmiddelen en kruidensupplementen gebruikt, dat kort geleden heeft gedaan of als de mogelijkheid bestaat dat u die in de nabije toekomst gaat gebruiken. Uw arts zal nagaan of geneesmiddelen of supplementen die u gebruikt bijwerkingen hebben op de lever en of u deze geneesmiddelen dient te blijven gebruiken tijdens het gebruik van Zinbryta.
- als u aan **depressie** lijdt of eraan heeft geleden.
- als u een **ernstige infectie** heeft, zoals een longontsteking.
- als u ooit **tuberculose** (ook wel TBC) heeft gehad of woont in een gebied waar tuberculose-infecties regelmatig voorkomen, kunt u een groter risico op tuberculose hebben. Het is mogelijk dat u wordt getest op tuberculose voordat u met Zinbryta begint en regelmatig gecontroleerd tijdens de behandeling.

### Mogelijke leverproblemen

Zinbryta kan ernstige leverproblemen veroorzaken die levensbedreigend kunnen zijn of overlijden tot gevolg kunnen hebben. Ernstige leverproblemen kunnen zich zowel snel na het begin van de behandeling met Zinbryta voordoen als op enig moment tijdens de behandeling en tot meerdere maanden na het stoppen van de behandeling. Uw arts zal bloedonderzoeken laten doen om uw leverfunctie te testen, zelfs als u niet eerder leverproblemen heeft gehad. Het volgende is nodig:

- **een bloedonderzoek voordat u begint** met de behandeling om uw leverfunctie te controleren en om na te gaan of u hepatitis B of hepatitis C heeft. Als uit uw bloedonderzoek blijkt dat u bepaalde leverproblemen heeft, zal uw arts beslissen of met Zinbryta kan worden begonnen;
- ten minste **een maandelijks bloedonderzoek tijdens** de behandeling, zo kort mogelijk vóór elke dosis Zinbryta, en vaker indien uw arts beslist dat dit noodzakelijk is;
- onderzoeken **tot 6 maanden na het stoppen** met de behandeling. Zelfs na het stoppen van de behandeling kunnen bijwerkingen optreden (zie 'Ernstige bijwerkingen' in rubriek 4).

**Het is zeer belangrijk dat u regelmatig deze bloedonderzoeken laat doen. Als u uw geplande bloedonderzoeken niet laat doen, kan uw arts beslissen om de behandeling met Zinbryta te stoppen.**

U krijgt een patiëntenwaarschuwingskaart met nadere informatie over de dingen waar u op moet letten terwijl u Zinbryta gebruikt. Draag deze kaart bij u tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden daarna. Wanneer u een medische behandeling ondergaat, zelfs als het niet voor uw MS is, laat de patiëntenwaarschuwingskaart dan aan uw arts, apotheker of verpleegkundige zien.

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts indien u een van de volgende bijwerkingen krijgt:**

- onverklaarde misselijkheid
- braken (overgeven)
- maagpijn
- toegenomen vermoeidheid
- gebrek aan eetlust
- uw huid of het wit van uw ogen wordt geel
- donkere (theekleurige) urine

Deze symptomen kunnen een aanwijzing zijn voor problemen met uw lever. Als u leverproblemen krijgt, is het mogelijk dat uw MS-arts uw behandeling met Zinbryta stopt en u naar een leverspecialist doorverwijst (zie rubriek 4, Mogelijke bijwerkingen).

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Zinbryta **mag niet worden gebruikt** bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Zinbryta in deze leeftijdsgroep is niet bekend.

**Ouderen**

Er is erg weinig onderzoek gedaan met Zinbryta bij mensen ouder dan 55 jaar. Als u boven de 55 bent, is het mogelijk dat uw arts Zinbryta toch voorschrijft.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Zinbryta nog andere geneesmiddelen of kruidensupplementen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Uw arts zal nagaan of geneesmiddelen of supplementen die u gebruikt bijwerkingen hebben op de lever en of u deze geneesmiddelen dient te blijven gebruiken tijdens het gebruik van Zinbryta.

**Vaccinaties**

Als u een vaccinatie nodig heeft, raadpleeg dan eerst uw arts, want Zinbryta kan invloed hebben op hoe goed een vaccin werkt. Bij seizoensgebonden griepvaccins (inactief vaccin) is aangetoond dat zij werkzaam zijn wanneer deze worden gegeven aan patiënten die Zinbryta gebruiken. Het is echter niet bekend wat het effect van Zinbryta is op andere vaccins (levende vaccins).

**Zwangerschap en borstvoeding**

Omdat de gegevens over het gebruik van Zinbryta tijdens de zwangerschap beperkt zijn, moet worden afgewogen wat het risico is voor de baby en wat het voordeel is voor de moeder. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of Zinbryta wordt uitgescheiden in de moedermelk. Uw arts zal u helpen beslissen of u met het geven van borstvoeding moet stoppen, of met het gebruik van Zinbryta.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er wordt niet verwacht dat Zinbryta de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloedt. Uw arts zal u vertellen of uw ziekte u toestaat om veilig een voertuig te besturen en machines te gebruiken.

**Zinbryta bevat een kleine hoeveelheid natrium**

Elke dosis Zinbryta bevat 0,14 mmol natrium. Het is in wezen 'natriumvrij' en kan daarom worden gebruikt door mensen die een natriumbepert dieet volgen.



### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Zinbryta zal aan u worden voorgeschreven door een arts met ervaring in de behandeling van MS.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Aanbevolen dosering**

##### **De dosering voor Zinbryta is 150 mg één keer per maand.**

Probeer uzelf elke maand op dezelfde dag te injecteren, zodat u het niet vergeet. Injecteer bijvoorbeeld op de eerste dag van elke maand.

U zult ook een bloedonderzoek krijgen om uw lever maandelijks te controleren, zo kort mogelijk vóór elke dosis Zinbryta, en vaker indien uw arts beslist dat dit noodzakelijk is. Het is zeer belangrijk dat u dit bloedonderzoek niet vergeet. Probeer er elke maand een vaste dag voor uit te kiezen. Neem contact op met uw arts als u denkt dat u mogelijk een bloedonderzoek vergeten bent.

#### **Uzelf injecteren**

Zinbryta wordt onder de huid (subcutaan) geïnjecteerd in uw dij, uw buik of in de achterzijde van uw bovenarm. Gedetailleerde instructies voor het injecteren van Zinbryta staan in rubriek 7, Instructies voor het injecteren van Zinbryta.

Uw arts of verpleegkundige moet u trainen om uzelf de injecties te geven. Lees het in rubriek 7 gegeven advies en houd u daaraan.

Als u moeite heeft met het hanteren van de spuit/pen, vraag dan uw arts of verpleegkundige om hulp.

#### **Hoe lang moet u Zinbryta gebruiken?**

Uw arts zal u vertellen hoe lang u Zinbryta moet blijven gebruiken. Breng geen veranderingen aan tenzij uw arts dat zegt.

Als uw arts heeft gezegd dat u met uw geneesmiddel moet stoppen, begin dan niet opnieuw tenzij uw arts u dat zegt. Als uw MS niet op Zinbryta reageert, kan uw arts beslissen te stoppen met uw behandeling met Zinbryta.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer dan uw gebruikelijke dosis heeft geïnjecteerd en u merkt dat u bijwerkingen krijgt of u maakt zich zorgen, spreek dan met uw arts of verpleegkundige. Er zijn patiënten die een twee maal zo hoge dosis als de aanbevolen dosis Zinbryta hebben gekregen zonder dat zij ernstige extra bijwerkingen kregen.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Zinbryta wordt maandelijks geïnjecteerd. Kies een bepaalde dag van de maand voor uw injectie zodat u de injectie niet vergeet.

- Als u toch een dosis vergeet en het is nog geen 2 weken geleden dat u die dosis had moeten injecteren, injecteer dan zo spoedig mogelijk alsnog. Ga dan op de normale wijze verder en houd u aan de gebruikelijke injectiedag.
- Als het echter meer dan 2 weken geleden is dat u de vergeten dosis had moeten injecteren, sla de gemiste dosis dan over en neem uw volgende dosis op uw gebruikelijke dag.

In elk geval mag u uzelf niet twee injecties geven om de gemiste dosis in te halen.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. **Probeer niet om eventuele bijwerkingen zelf te behandelen**, maar neem contact op met uw arts of verpleegkundige. Bij sommige bijwerkingen zal uw arts uw behandeling moeten stoppen of u naar een specialist doorverwijzen.

##### **Ernstige bijwerkingen:**

###### **Leverproblemen:**

(vaak voorkomend - kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- onverklaarde misselijkheid
- braken (overgeven)
- maagpijn
- toegenomen vermoeidheid
- gebrek aan eetlust (anorexie)
- uw huid of het wit van uw ogen wordt geel
- donkere (theekleurige) urine

(soms voorkomend - kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- ernstige ontsteking van de lever die levensbedreigend kan zijn of overlijden tot gevolg kan hebben

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts. Dit kunnen verschijnselen van een ernstig leverprobleem zijn.** Op uw patiëntenwaarschuwingskaart staat meer informatie over deze bijwerkingen.

###### **Huidreacties:**

(vaak voorkomend - kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- ernstige, wijdverspreide huiduitslag.

###### **Depressie:**

(soms voorkomend - kan optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- zich ongebruikelijk droevig, hopeloos of waardeloos voelen
- geïrriteerdheid, snel overstuur raken
- zenuwachtigheid, angstigheid
- gedachten over uzelf pijn doen of zelfmoord

###### **Longinfecties:**

(vaak voorkomend - kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- longinfectie (bijv. longontsteking, bronchitis)

###### **Laag aantal rode bloedcellen (auto-immuun hemolytische anemie):**

(soms voorkomend – kan optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- bleekheid
- toegenomen vermoeidheid
- donkere urine
- kortademigheid
- uw huid of het wit van de ogen wordt geel

Toegenomen vermoeidheid, donkere urine en geel wordende huid of wit van de ogen kunnen ook symptomen zijn van leverproblemen, zie de rubriek hierboven over leverproblemen.

###### **Ontsteking van de darm (colitis):**

(soms voorkomend - kan optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- diarree die vanzelf overgaat
- maagpijn

- koorts
- bloed in uw ontlasting

Maagpijn kan ook een symptoom van leverproblemen zijn, zie de rubriek hierboven over leverproblemen.

#### **Laag gehalte van een type witte bloedcellen (lymfocyten genoemd):**

Zinbryta kan het gehalte van deze witte bloedcellen verminderen, daarom moet u om de 3 maanden een bloedonderzoek laten doen.

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u een ernstige bijwerking krijgt.

#### **Overige bijwerkingen:**

##### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

(Deze kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- infecties van de luchtwegen, zoals hoesten en verkoudheid (nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen)
- toename van leverenzymen in het bloed (wordt duidelijk bij bloedonderzoeken)

##### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

(Deze kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- griep (influenza)
- keelpijn, tonsillitis (faryngitis, laryngitis)
- lopende neus (rinitis)
- huiduitslag, inclusief ontstoken, geïrriteerde, jeukende, droge of schilferende huid (dermatitis, eczeem, psoriasis)
- huidinfectie (folliculitis, acne)
- afname van de hoeveelheid witte bloedcellen (wordt duidelijk bij bloedonderzoeken)
- toename van lichaamstemperatuur (koorts)
- ontstoken of vergrote lymfeklieren (lymfadenopathie, lymfadenitis)
- diarree
- veranderingen in uw bloed (bloedarmoede) waardoor u zich zwak voelt

#### **Het melden van bijwerkingen**

**Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts.** Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. Probeer niet om eventuele bijwerkingen zelf te behandelen. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

- Bewaar de Zinbryta voorgevulde spuit/**pen** in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Houd de verpakking gesloten totdat u een nieuwe spuit/**pen** moet gebruiken.
- Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).
  - Niet in de vriezer bewaren. Per ongeluk bevroren Zinbryta afvoeren.
- Als er geen koelkast beschikbaar is kunnen Zinbryta spuiten/**pennen** bij kamertemperatuur (tot 30°C) gedurende 30 dagen in de oorspronkelijke verpakking worden bewaard.

- Zorg ervoor dat Zinbryta niet langer dan 30 dagen buiten de koelkast wordt bewaard.
- Als Zinbryta meer dan in totaal 30 dagen buiten de koelkast is bewaard of als u niet zeker weet hoe lang Zinbryta bij kamertemperatuur is bewaard, gooi de spuit/pen dan weg (zie rubriek 7, Instructies voor het injecteren van Zinbryta).
- Plaats Zinbryta niet terug in de koelkast als het eenmaal op kamertemperatuur is gekomen.

### **Aanvullende informatie**

Gebruik dit geneesmiddel niet als u opmerkt dat:

- de spuit/pen is gebarsten of gebroken.
- de oplossing troebel is of als u er deeltjes in ziet drijven.
- de oplossing een andere kleur heeft dan kleurloos tot lichtgeel.
- de pen is gevallen of zichtbaar beschadigd is.

### **Afvoeren**

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is daclizumab.

Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg daclizumab in 1 ml oplossing voor injectie.

Elke voorgevulde pen bevat 150 mg daclizumab in 1 ml oplossing voor injectie.

De andere stoffen in dit middel zijn natriumsuccinaat, barnsteenzuur, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injecties (zie rubriek 2 'Zinbryta bevat een kleine hoeveelheid natrium').

### **Hoe ziet Zinbryta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Zinbryta is een kleurloze tot lichtgele, helder tot licht opalescente vloeistof in een spuit/pen.

Verpakkingsgrootten: elke verpakking bevat één voorgevulde glazen spuit/voorgevulde pen met een bevestigde naald, die gereed is om te injecteren. Er is ook een meervoudige verpakking van drie verpakkingen met elk één spuit/pen verkrijgbaar.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ТП ЕВОФАРМА  
☎ +359 2 962 12 00

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Biogen GmbH  
☎ +49 (0) 89 99 6170

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
☎ +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain SL  
☎ +34 91 310 7110

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Pharma MT limited  
☎ +356 213 37008/9

**Nederland**

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

**Norge**

Biogen Norway AS  
☎ +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
☎ +43 1 484 46 13

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

### Ísland

Icepharma hf  
☎ +354 540 8000

### Italia

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

### Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
☎ +357 22 769946

### Latvija

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

### Slovenská republika

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

### Suomi/Finland

Biogen Finland Oy  
☎ +358 207 401 200

### Sverige

Biogen Sweden AB  
S ☎ +46 8 594 113 60

### United Kingdom

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

### Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Zie ommezijde voor instructies ➡

## 7. Instructies voor het injecteren van Zinbryta

### Hoe moet Zinbryta worden geïnjecteerd?

Lees deze instructies voordat u begint met het gebruik van Zinbryta en telkens wanneer u een nieuwe verpakking krijgt. Er kan nieuwe informatie in staan. Deze informatie is niet bedoeld als vervanging van het bespreken met uw arts of verpleegkundige van uw aandoening of uw behandeling.

### Opmerking:

- **Voordat u de Zinbryta voorgevulde spuit voor het eerst gebruikt**, moet uw arts of verpleegkundige u of uw verzorger eerst laten zien hoe de Zinbryta voorgevulde spuit moet worden klaargemaakt en geïnjecteerd.
- ▲ Gebruik **niet** meer dan één voorgevulde spuit per maand.
- De Zinbryta voorgevulde spuit is uitsluitend bedoeld voor het onder de huid (subcutaan) injecteren van het geneesmiddel.
- **Elke Zinbryta voorgevulde spuit kan slechts eenmaal worden gebruikt.** Deel de Zinbryta voorgevulde spuit **niet** met anderen.

### Benodigdheden voor uw Zinbryta injectie

- Zinbryta voorgevulde spuit



150 mg voorgevulde spuit

Figuur A

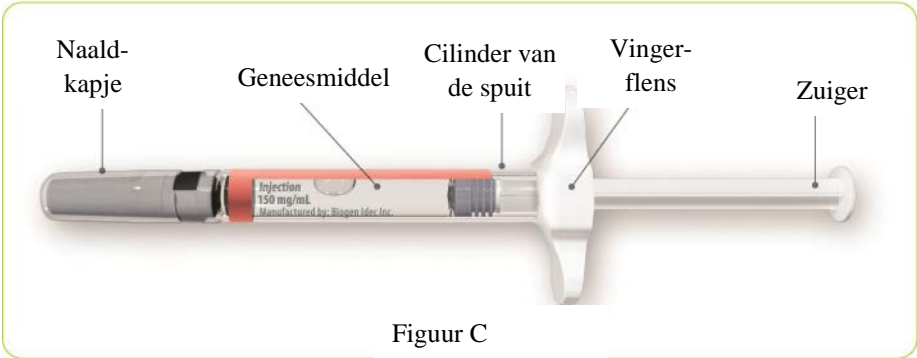
**Extra benodigdheden die niet in de verpakking zijn inbegrepen (zie figuur B):**

- alcoholdoekje
- gaasje
- pleister

Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige om instructies voor het afvoeren van gebruikte spuit.



Onderdelen van de Zinbryta voorgevulde spuit (zie figuur C)





## Uw injectie voorbereiden

### Opmerking:

- **Haal de spuit uit de koelkast en laat deze op kamertemperatuur komen voordat u injecteert. Dit duurt ongeveer 30 minuten.**
  - ▲ Gebruik **geen** externe warmtebronnen zoals heet water om de Zinbryta voorgevulde spuit op te warmen.
- De vingerflens geeft u een betere greep op de spuit en moet bevestigd blijven.

### Stap 1: Verzamel wat u nodig heeft en was uw handen

- Gebruik een goed verlicht, schoon en plat oppervlak om op te werken, zoals een tafel. Verzamel alles wat u nodig heeft om uzelf een injectie te geven of een injectie te krijgen.
- Was uw handen met water en zeep.

### Stap 2: Controleer de Zinbryta voorgevulde spuit

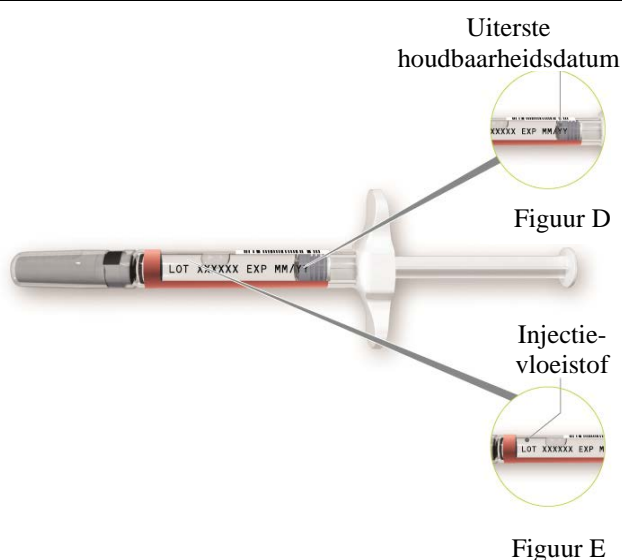
- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op de Zinbryta voorgevulde spuit (zie figuur D).

▲ Gebruik de Zinbryta voorgevulde spuit **niet** na de uiterste houdbaarheidsdatum.

- Controleer of de Zinbryta vloeistof kleurloos of lichtgeel is (zie figuur E).

▲ Gebruik de Zinbryta voorgevulde spuit **niet** als de injectievloeistof troebel is of zwevende deeltjes bevat.

- Het is mogelijk dat u luchtbelletjes in de injectievloeistof ziet. Dit is normaal en de luchtbelletjes hoeven niet voor het injecteren te worden verwijderd.



## De injectie toedienen

### Stap 3: Kies uw injectieplaats en maak deze schoon

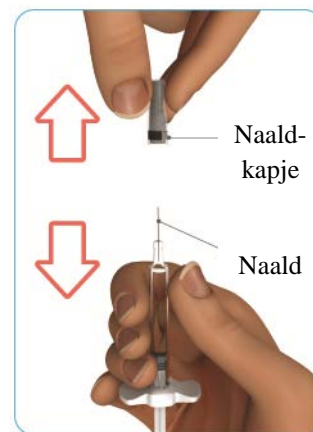
- De Zinbryta voorgevulde spuit is bedoeld voor subcutane injectie (injectie onder de huid).
- De Zinbryta voorgevulde spuit moet worden geïnjecteerd in de buik, de dij of de achterzijde van de bovenarm (zie figuur F).
  - ▲ Injecteer **niet** rechtstreeks in uw navel.
  - ▲ Injecteer **niet** in een deel van uw lichaam waar de huid geïrriteerd, gevoelig of rood is, of waar u een blauwe plek, tattoo, infectie of litteken heeft.
- Kies een injectieplaats en veeg de huid schoon met een alcoholdoekje.
- Laat de injectieplaats vanzelf drogen voordat u de dosis injecteert.
- ▲ Raak deze plaats **niet** aan en blaas er **niet** op voordat u de injectie toedient.



Figuur F

### Stap 4: Verwijder het kapje van de naald

- Houd de spuit met één hand aan de glazen cilinder vast. Zorg ervoor dat deze hand niet op de vingerflens drukt. Pak met uw andere hand stevig het naaldkapje vast en trek dit recht van de naald (zie figuur G).
  - ▲ **Wees voorzichtig** bij het verwijderen van het naaldkapje om te voorkomen dat u een naaldwonding krijgt.
  - ▲ Raak de naald **niet** aan.
  - ▲ **Pas op** - kapje **niet** terug op de Zinbryta voorgevulde spuit plaatsen, anders kunt u een naaldwonding krijgen.



Figuur G

### Stap 5: Knijp zachtjes in uw injectieplaats

- Knijp met uw duim en wijsvinger in de huid rondom de schoongemaakte injectieplaats zodat deze wat omhoog komt (zie figuur H).



Figuur H

### Stap 6: Injecteer het geneesmiddel

- Houd de Zinbryta voorgevulde spuit boven de injectieplaats onder een hoek van 45°-90° (zie figuur I). Steek de naald in een snelle beweging recht in de huidplooi totdat de naald volledig onder de huid is (zie figuur I).
- Laat de huid los als de naald er eenmaal in zit.
- ▲ Trek de zuiger **niet** terug.



Figuur I

- Duw de zuiger langzaam helemaal naar beneden totdat de spuit leeg is (zie figuur J).
- ▲ Haal de Zinbryta voorgevulde spuit **niet** uit de injectieplaats voordat u de zuiger helemaal naar beneden heeft geduwd.



Figuur J

### Stap 7: Verwijder de voorgevulde spuit uit de injectieplaats.

- Trek de naald in een rechte beweging terug (zie figuur K).
- ▲ **Pas op** - plaats het kapje **niet** terug op de Zinbryta voorgevulde spuit, anders kunt u een naaldverwonding krijgen.
- ▲ **Gebruik de Zinbryta voorgevulde spuit niet** opnieuw.



Figuur K

### Na de injectie

### Stap 8: Afvoeren van de gebruikte Zinbryta voorgevulde spuit

- Informeer bij uw arts, apotheker of verpleegkundige wat de juiste manier is om de gebruikte spuit weg te gooien.

### Stap 9: De injectieplaats verzorgen

- Breng zo nodig het gaasje of de pleister op de injectieplaats aan.

### Algemene waarschuwingen

- ▲ **Gebruik de Zinbryta voorgevulde spuit niet** opnieuw.
- ▲ Deel de Zinbryta voorgevulde spuit **niet** met anderen.
- **Houd de Zinbryta voorgevulde spuit en alle geneesmiddelen buiten het zicht en bereik van kinderen.**

### Bewaren

- De aanbevolen manier van bewaren is in de koelkast bij een temperatuur van 2°C tot 8°C in de gesloten oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.
- Zo nodig kan Zinbryta in de gesloten oorspronkelijke verpakking maximaal 30 dagen buiten de koelkast worden bewaard bij maximaal 30°C.
- ▲ Plaats de Zinbryta voorgevulde spuit **niet** terug in de koelkast als deze eenmaal op kamertemperatuur is gekomen.
- ▲ **Niet** in de vriezer bewaren of aan hoge temperaturen blootstellen.

## 7. Instructies voor het injecteren van Zinbryta

**▲ Pas op! Verwijder de pendop niet** voordat u klaar bent om te injecteren.

Lees deze instructies voordat u begint met het gebruik van Zinbryta en telkens wanneer u een nieuwe verpakking krijgt. Er kan nieuwe informatie in staan. Deze informatie is niet bedoeld als vervanging van het bespreken met uw arts of verpleegkundige van uw aandoening of uw behandeling.

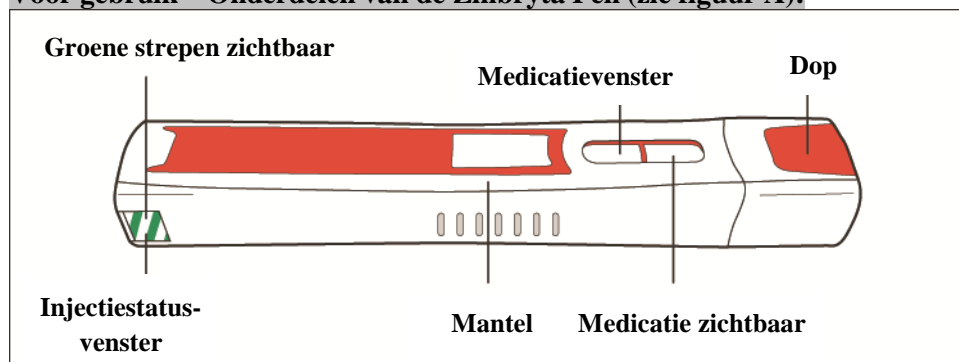
### Opmerking:

- **Voordat u de pen voor het eerst gebruikt**, moet uw arts of verpleegkundige u of uw verzorger eerst laten zien hoe de pen moet worden klaargemaakt en geïnjecteerd.
- De pen is uitsluitend bedoeld voor gebruik onder de huid (subcutaan).
- Elke pen kan slechts eenmaal worden gebruikt.
- ▲ **Deel de pen niet** met anderen om te voorkomen dat u een infectie aan hen doorgeeft of een infectie van hen krijgt.
- ▲ **Gebruik niet meer dan één** pen per maand.
- ▲ **Gebruik de pen niet** als hij is gevallen of zichtbaar beschadigd is.

### Benodigheden voor Zinbryta Pen injectie:

- 1 Zinbryta 150 mg Pen (zie figuur A)

### Voor gebruik – Onderdelen van de Zinbryta Pen (zie figuur A):



Figuur A

**▲ Pas op! Verwijder de pendop niet** voordat u klaar bent om te injecteren. Als u de dop verwijdert, de dop niet terugzetten op de pen. Door de dop terug te zetten kan de pen blokkeren.

### Extra benodigheden die niet in de verpakking zijn inbegrepen (zie figuur B):



Figuur B

### Uw injectie voorbereiden

#### Stap 1: Neem de pen uit de koelkast

- a. Neem de pen 30 minuten voordat u injecteert uit de doos in de koelkast om hem op kamertemperatuur te laten komen.

▲ Gebruik **geen** externe warmtebronnen zoals heet water om de pen op te warmen.

## Stap 2: Verzamel wat u nodig heeft en was uw handen

- Zoek een goed verlichte ruimte en een schoon, plat oppervlak, zoals een tafel, en verzamel alles wat u nodig heeft om uzelf een injectie te geven of een injectie te krijgen.
- Was uw handen met water en zeep.

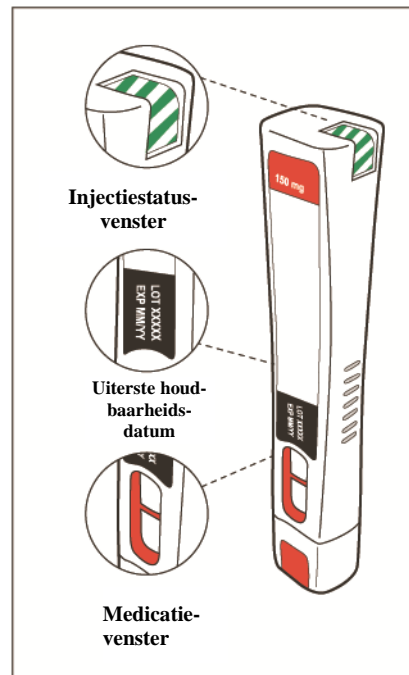
## Stap 3: Controleer de Zinbryta Pen (figuur C)

- Controleer het injectiestatusvenster. U moet groene strepen zien.
- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Controleer het medicatievenster en verifieer dat de Zinbryta injectievloeistof kleurloos tot lichtgeel is.

- ▲ Gebruik de pen **niet** indien:
- U geen groene strepen ziet in het injectiestatusvenster.
  - De uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.
  - De vloeistof troebel is of zwevende deeltjes bevat.

**Opmerking:** Het is mogelijk dat u luchtbelletjes in het medicatievenster ziet. Dit is normaal en heeft geen effect op uw dosis.

- ▲ Gebruik de pen **niet** als hij gevallen is of zichtbaar beschadigd is.



Figuur C

## Stap 4: Kies uw injectieplaats en maak deze schoon

- Kies een injectieplaats in uw dij, buik, of de achterzijde van uw bovenarm (Zie de gemarkeerde gedeeltes van figuur D).
  - Als er lichaamsdelen zijn waar u moeilijk bij kunt, vraag dan aan een verzorger die getraind is om u te helpen.

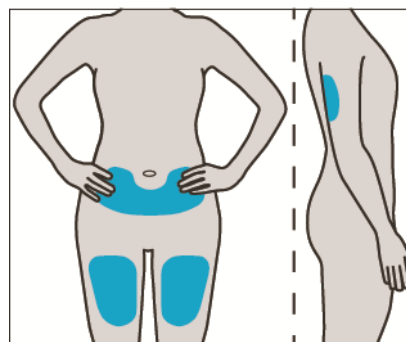
- ▲ Injecteer **niet** in een deel van uw lichaam waar de huid geïrriteerd of rood is, of waar u een blauwe plek, tattoo, infectie of litteken heeft.

- ▲ Injecteer **niet** rechtstreeks in uw navel.

- Veeg de huid schoon met een alcoholdoekje.

- ▲ **Opmerking:** Raak deze plaats niet aan en blaas er niet op voordat u de injectie toedient.

- Laat de injectieplaats vanzelf drogen voordat u uw dosis injecteert.



Figuur D

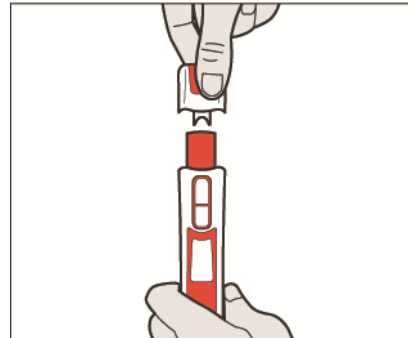
## Uw injectie geven

### Stap 5: Verwijder de dop van de Zinbryta Pen

a. Trek de pendop er in een rechte beweging af en leg deze weg (zie figuur E). De pen is nu klaar om te injecteren.

▲ **Waarschuwing!** Het naaldkapje **niet** aanraken, schoonmaken of manipuleren. U zou een naaldverwonding kunnen krijgen of de pen kan blokkeren.

▲ **Doe de dop niet terug op de pen.** Hierdoor zou de pen kunnen blokkeren.



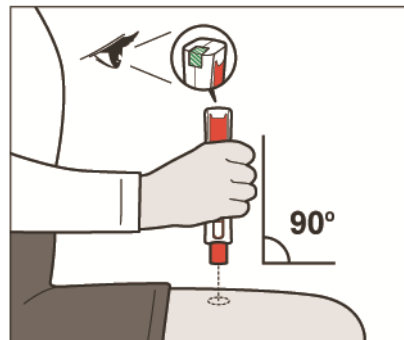
Figuur E

### Stap 6: Geef de injectie

a. Houd de pen op de injectieplaats van uw keuze. Controleer of u de groene strepen in het injectiestatusvenster kunt zien (zie figuur F).

- Houd de pen vast in een rechte hoek (90°) ten opzichte van de injectieplaats.

**Let op:** Laat de pen pas op de injectieplaats rusten als u klaar bent om te injecteren. Hierdoor kan de pen accidenteel blokkeren



Figuur F

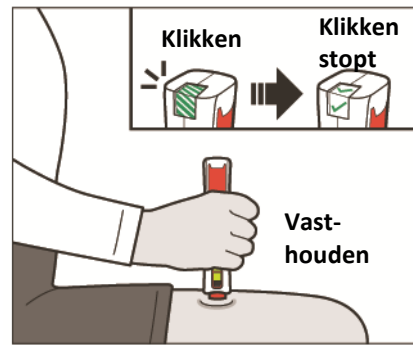
b. Druk de pen op de injectieplaats stevig in en houd hem vast. U hoort nu een 'klik' geluid. Zo weet u dat de injectie plaatsvindt (zie figuur G).



Figuur G

c. Blijf de pen stevig op de injectieplaats houden tot het klikken is gestopt (zie figuur H).

▲ **Haal de pen niet** van de injectieplaats af voordat het klikken is gestopt en u groene vinkjes in het injectiestatusvenster ziet.



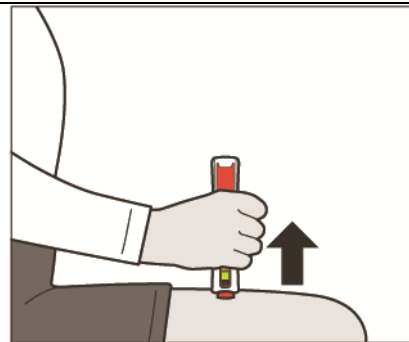
Figuur H

▲ **Waarschuwing! Als u geen klikgeluiden hoort of u geen groene vinkjes ziet** in het injectiestatusvenster nadat u hebt geprobeerd te injecteren, kan de pen geblokkeerd zijn en hebt u mogelijk geen injectie ontvangen. U dient dan **contact op te nemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker.**

#### **Stap 7: Verwijder de Zinbryta Pen van de injectieplaats**

• Haal de pen nadat het klikgeluid is gestopt van uw injectieplaats. Het naaldkapje strekt zich uit om de naald te bedekken en zal vergrendelen (zie figuur I).

- Als u bloed ziet op uw injectieplaats, veeg het weg met een gaasje en breng een pleister aan.

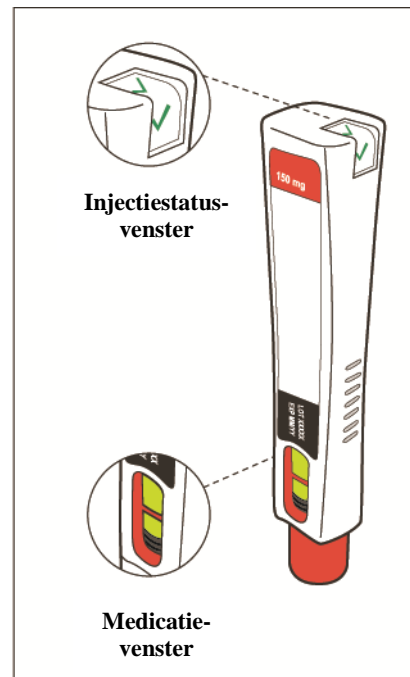


Figuur I



**Stap 8: Controleer of u uw volledige dosis Zinbryta heeft gekregen (zie figuur J).**

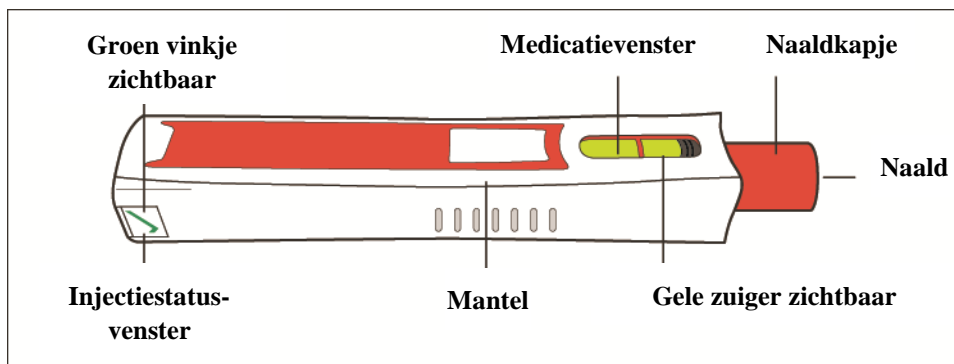
- a. Controleer het injectiestatusvenster.  
Er moeten groene vinkjes zichtbaar zijn.
- b. Controleer het medicatievenster.  
Er moet een gele zuiger zichtbaar zijn.



Figuur J

**Na uw injectie**

**Na gebruik - Onderdelen van uw Zinbryta Pen (zie figuur K):**



Figuur K

**Opmerking:** Nadat de pen is verwijderd van de injectieplaats, zal het naaldkapje blokkeren ter bescherming tegen naaldverwonding. **Doe de dop niet terug op de pen.**

**Stap 9: Afvoeren van gebruikte Zinbryta pennen**

- Informeer bij uw arts, apotheker of verpleegkundige wat de juiste manier is om de gebruikte pen weg te gooien.
- ▲ **De dop niet terugzetten op de pen.**

**Stap 10: De injectieplaats verzorgen**

- Breng zo nodig een gaasje of een pleister op de injectieplaats aan.

## Bewaren

- De aanbevolen manier van bewaren is in de koelkast bij een temperatuur van 2°C tot 8°C in de gesloten oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Zo nodig kan Zinbryta in de gesloten oorspronkelijke verpakking maximaal 30 dagen buiten de koelkast worden bewaard bij maximaal 30°C.
- ▲ Plaats de Zinbryta pen **niet** terug in de koelkast als deze eenmaal op kamertemperatuur is gekomen.
- ▲ **Niet** in de vriezer bewaren of aan hoge temperaturen blootstellen.
- **Houd de Zinbryta pen en alle geneesmiddelen buiten het zicht en bereik van kinderen.**