

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zinbryta 150 mg solution injectable en seringue préremplie

Zinbryta 150 mg solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 150 mg de daclizumab dans 1 ml de solution injectable.

Chaque stylo prérempli contient une seringue préremplie contenant 150 mg de daclizumab dans 1 ml de solution injectable.

Le daclizumab est produit dans une lignée cellulaire provenant de mammifère (NS0) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable).

Liquide incolore à légèrement jaune, clair à légèrement opalescent d'un pH de 6.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zinbryta est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques avec poussées (SEP avec poussées) qui ont présenté une réponse insuffisante à au moins deux traitements de fond et chez lesquels tout autre traitement de fond est contre-indiqué ou bien inapproprié (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement devra être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la sclérose en plaques.

Posologie

La dose de Zinbryta recommandée est de 150 mg injectée par voie sous-cutanée une fois par mois.

En cas d'oubli d'une injection et si moins de 2 semaines se sont écoulées depuis cet oubli, il faut informer les patients de réaliser leur injection sans délai et de poursuivre le traitement au rythme mensuel initialement prévu.

Si une injection est oubliée et si plus de 2 semaines se sont écoulées depuis cet oubli, les patients ne doivent pas faire l'injection oubliée et doivent poursuivre le traitement avec l'injection mensuelle suivante initialement prévue.

Une seule injection doit être administrée pour compenser une injection oubliée (ne pas doubler la dose).

Populations spéciales

Sujets âgés

Les études cliniques réalisées avec le daclizumab ont concerné un nombre limité de patients âgés de plus de 55 ans, ce qui n'a pas permis de déterminer si cette population de patients répondait différemment à ce médicament par comparaison à des patients plus jeunes.

Insuffisance rénale

Le daclizumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Comme l'excrétion rénale n'est pas une voie d'élimination majeure, aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Le daclizumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Zinbryta est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Zinbryta chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Zinbryta doit être administré par voie sous-cutanée.

Il est recommandé que les patients reçoivent une formation sur la bonne technique d'auto-administration d'une injection sous-cutanée en utilisant la seringue préremplie/le stylo prérempli. Les sites habituels d'une injection sous-cutanée sont la cuisse, l'abdomen et l'arrière du bras.

Zinbryta est fourni avec l'aiguille pré-fixée. Les seringues préremplies/stylos préremplis ne contiennent qu'une seule dose et doivent donc être éliminés après usage.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Une fois retiré du réfrigérateur, laisser Zinbryta se réchauffer à température ambiante (20°C à 30°C) (pendant environ 30 minutes) avant l'injection. Des sources de chaleur externes telles que de l'eau chaude ne doivent pas être utilisées pour réchauffer Zinbryta.

Ce médicament ne doit pas être utilisé si :

- la seringue/le stylo est fissuré(e) ou cassé(e)
- la solution est trouble ou des particules flottantes y sont visibles
- la solution est d'une couleur autre qu'incolore à légèrement jaune
- le stylo a été laissé tombé ou est visiblement endommagé.

4.3 Contre-indications

Zinbryta est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité (par exemple anaphylaxie ou réactions anaphylactoïdes) au daclizumab ou à l'un des excipients du produit (voir rubrique 6.1).

Hépatopathie ou insuffisance hépatique préexistante (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Atteinte hépatique

L'utilisation de Zinbryta est restreinte en raison du risque d'atteinte hépatique (voir rubrique 4.1). Des atteintes hépatiques graves, y compris des élévations des transaminases sériques, et des cas d'hépatite auto-immune et d'insuffisance hépatique fulminante issue fatale ont été observés chez des patients ayant reçu Zinbryta (voir rubrique 4.8). Les cas sont survenus peu après l'instauration du traitement, chez des patients ayant reçu des cycles de traitement répétés ou plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Avant le début du traitement par Zinbryta, les taux sériques de transaminases (ALAT et ASAT) et de bilirubine totale doivent être dosés et un dépistage de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) doit être effectué. Il n'est pas recommandé de commencer le traitement chez les patients ayant un taux d'ALAT ou d'ASAT ≥ 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et le traitement est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante (voir rubrique 4.3). Chez les patients ayant un test de dépistage de l'infection par le VHB ou le VHC positif, la consultation d'un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B ou de l'hépatite C est recommandée. Il n'est pas recommandé de commencer le traitement chez les patients présentant des maladies auto-immunes concomitantes autres que la sclérose en plaques.

Les taux sériques de transaminases et de bilirubine totale doivent être contrôlés au moins une fois par mois, au moment le plus proche possible précédent chaque administration, et plus fréquemment si le tableau clinique le justifie au cours du traitement et jusqu'à 6 mois après la dernière injection de Zinbryta. L'arrêt du traitement est recommandé chez les patients présentant des élévations de l'ALAT ou de l'ASAT > 3 fois la LSN, quel que soit le taux de bilirubine.

Les patients doivent être informés du risque d'atteinte hépatique, de la nécessité de contrôles réguliers et des signes et symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique. Si un patient développe des signes ou symptômes cliniques évoquant un dysfonctionnement hépatique (par exemple, nausées, vomissements, douleur abdominale, fatigue, anorexie ou ictere et/ou urine foncée inexplicables), il est recommandé de mesurer rapidement les taux sériques de transaminases, d'arrêter ou de suspendre le traitement par Zinbryta, en fonction des résultats et d'adresser immédiatement le patient à un hépatologue.

L'arrêt du traitement doit être envisagé en l'absence de réponse adéquate au traitement ou en cas de non observance du patient du contrôle du bilan hépatique tel que planifié..

Des précautions s'imposent en cas d'administration concomitante de Zinbryta avec des médicaments ayant un potentiel hépatotoxique connu, y compris au regard des médicaments en vente libre et des compléments alimentaires à base de plantes (voir rubrique 4.5).

Voir la rubrique ci-dessous, "Matériel éducationnel", pour les détails sur le Guide de prise en charge du risque hépatique et la Carte Patient dont l'usage est recommandé avec ce médicament.

Matériel éducationnel

Tous les médecins qui ont l'intention de prescrire Zinbryta doivent s'assurer qu'ils connaissent parfaitement le Guide de prise en charge du risque hépatique destiné aux médecins pour ce médicament.

Le médecin doit discuter du risque d'atteinte hépatique avec les patients et leur fournir une Carte Patient.

La Carte informe les patients du risque d'atteinte hépatique grave et des symptômes pouvant lui être associés afin d'identifier les situations pour lesquelles ils doivent contacter un professionnel de santé dans les plus brefs délais. De plus, la Carte-Patient explique la nécessité de surveiller la fonction hépatique et d'éduquer le patient sur l'importance d'observer ces analyses de sang mensuelles.

Réactions cutanées

Des réactions cutanées, parfois graves (par exemple, éruption exfoliative ou dermatite, éruption toxidermique), ont été rapportées avec Zinbryta. Les réactions cutanées ont généralement été résolues avec des soins standards, y compris un traitement avec des corticostéroïdes topiques ou systémiques. Si un patient présente une éruption diffuse ou très inflammatoire, il pourrait être nécessaire de l'adresser à un dermatologue et d'arrêter le traitement par Zinbryta (voir rubrique 4.8).

Dépression

Zinbryta doit être administré avec prudence chez les patients souffrant ou ayant des antécédents de troubles dépressifs. Les patients traités par Zinbryta doivent être informés qu'il faut signaler immédiatement à leur médecin prescripteur l'apparition de nouveaux symptômes dépressifs ou une aggravation de ceux-ci et/ou l'apparition d'idées suicidaires. Si un patient présente une dépression grave et/ou des idées suicidaires, l'arrêt du traitement par Zinbryta doit être envisagé (voir rubrique 4.8).

Infections

Des infections, parfois graves (par exemple, pneumonie et bronchite), ont été rapportées avec Zinbryta. En cas d'infection grave, il pourrait être nécessaire de suspendre le traitement par Zinbryta jusqu'à la résolution de l'infection.

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par Zinbryta. Chez les patients ayant présenté une tuberculose ou vivant dans des zones endémiques de la maladie, une recherche de tuberculose active devra être réalisée avant l'initiation du traitement et les patients devront être surveillés durant le traitement.

Chez les patients présentant une infection active grave, la décision de reporter l'instauration du traitement par Zinbryta doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

Zinbryta n'a pas été étudié chez les patients présentant un syndrome d'immunodéficience.

Anémie hémolytique auto-immune

Des cas d'anémie hémolytique auto-immune ont été rapportés chez des patients traités par Zinbryta ; celle-ci s'est résolue avec un traitement standard et l'arrêt de Zinbryta.

Si un patient développe des signes ou symptômes d'anémie hémolytique auto-immune (par exemple pâleur, fatigue, urine foncée, ictere, essoufflement), il convient d'envisager de l'adresser à un spécialiste et d'arrêter le traitement par Zinbryta (voir rubrique 4.8).

Troubles gastro-intestinaux

L'apparition d'une colite a été rapportée avec Zinbryta. La colite s'est améliorée avec un traitement standard et l'arrêt de Zinbryta. Il est conseillé d'orienter vers un spécialiste les patients qui développent des symptômes de colite (par exemple, douleur abdominale, fièvre, diarrhées prolongées) (voir rubrique 4.8).

Lymphopénie

Lorsqu'une lymphopénie a été observée au cours des études cliniques avec Zinbryta, elle a été généralement légère à modérée ($\geq 500/\text{mm}^3$). Une lymphopénie sévère ($< 500/\text{mm}^3$) et prolongée, n'a pas été observée dans les études cliniques avec Zinbryta. Toutefois, par mesure de précaution, une numération sanguine complète est recommandée tous les 3 mois.

Le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associé au traitement par Zinbryta n'a pas été établi.

Considérations relatives aux excipients

Ce médicament contient 0,14 mmol de sodium par dose. Il est essentiellement « sans sodium » et peut être utilisé chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Zinbryta n'est a priori pas métabolisé par des enzymes hépatiques, ni éliminé par voie rénale. Il y a peu de données concernant l'utilisation concomitante de Zinbryta avec les traitements symptomatiques de la SEP actuellement.

Atteinte hépatique

Des cas d'atteinte hépatique ont été observés chez des patients recevant Zinbryta associés à d'autres médicaments hépatotoxiques, cependant l'imputabilité de ces médicaments dans l'apparition des atteintes hépatiques n'a pas été clairement établie. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de Zinbryta avec des médicaments ayant un potentiel hépatotoxique connu, y compris des médicaments en vente libre et des compléments alimentaires à base de plantes (voir rubrique 4.4).

Immunisations

L'innocuité d'une immunisation avec des vaccins à virus vivant au cours du traitement par Zinbryta n'a pas été étudiée. Ce type de vaccination (à virus vivant) n'est pas conseillé durant le traitement et jusqu'à 4 mois après son arrêt.

Dans une étude clinique, des patients (n = 90) sous traitement à long terme par Zinbryta ont manifesté des réponses immunitaires appropriées à un vaccin trivalent inactivé contre la grippe saisonnière. L'ampleur de la réponse immunitaire au vaccin contre la grippe saisonnière et la proportion des patients séroconvertis et séroprotégés étaient comparables à celles observées chez les volontaires sains. Les patients sous Zinbryta peuvent recevoir des vaccins inactivés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Zinbryta chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Zinbryta ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice éventuel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Les données toxicologiques disponibles chez le singe cynomolgus ont mis en évidence l'excrétion du daclizumab dans le lait (pour plus de détails, voir rubrique 5.3). Chez l'Homme, on ne sait pas si Zinbryta est excrété dans le lait maternel. Bien que les IgG humaines soient excrétées dans le lait maternel, les données publiées suggèrent que les anticorps présents dans le lait maternel ne passent pas en quantités importantes dans la circulation sanguine des nouveau-nés ou des nourrissons. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Si une femme souhaite allaiter son enfant durant le traitement par Zinbryta, il conviendra d'évaluer soigneusement le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et celui du traitement pour la mère.

Fertilité

Des études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité des mâles ou des femelles telle que mesurée par les indices de fécondité (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données relatives aux effets de Zinbryta sur la fertilité humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zinbryta n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Dans l'étude contrôlée *versus* placebo (étude SELECT), 417 patients ont reçu Zinbryta (150 mg, n = 208 ; 300 mg, n = 209 ; toutes les 4 semaines) pendant une durée allant jusqu'à 1 an. Dans l'étude contrôlée *versus* un traitement actif (étude DECIDE), 919 patients ont reçu Zinbryta (150 mg, toutes les 4 semaines) et 922 patients ont reçu l'interféron bêta-1a par voie intramusculaire, (30 microgrammes chaque semaine) pendant une durée minimale de 2 ans et une durée maximale de 3 ans.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et ayant entraîné l'arrêt du traitement chez les patients traités par Zinbryta ont été les réactions hépatiques, notamment des élévations des transaminases sériques (5%) et les réactions cutanées (4%) (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés pour Zinbryta ont été des éruptions cutanées, une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), une dépression, une nasopharyngite, une infection des voies respiratoires supérieures, une grippe, une douleur laryngo-pharyngée et une adénopathie.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous, selon les classes de systèmes d'organes de MedDRA, par fréquence. Pour chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité. La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$)
- Très rare ($< 1/10\,000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés pour Zinbryta 150 mg

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures†	Très fréquent
	Rhinopharyngite†	Très fréquent
	Pneumonie	Fréquent
	Infection des voies respiratoires	Fréquent
	Bronchite	Fréquent
	Infection virale	Fréquent
	Grippe†	Fréquent
	Laryngite	Fréquent
	Amygdalite†	Fréquent
	Pharyngite	Fréquent
	Folliculite	Fréquent
	Rhinite*	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Adénopathie†	Fréquent
	Lymphadénite	Fréquent
	Anémie*	Fréquent
	Anémie hémolytique auto-immune	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Dépression*	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur laryngo-pharyngée†	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermatite	Fréquent
	Dermatite allergique	Fréquent
	Eczéma†	Fréquent
	Psoriasis	Fréquent
	Dermatite séborrhéique†	Fréquent
	Exfoliation cutanée	Fréquent
	Éruption cutanée*†	Fréquent
	Rash maculopapulaire	Fréquent
	Acné†	Fréquent
	Érythème	Fréquent
	Prurit	Fréquent
	Peau sèche	Fréquent
	Éruption exfoliative	Peu fréquent
	Éruption cutanée toxique	Peu fréquent
	Eczéma nummulaire	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie*	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Transaminases augmentées	Très fréquent
	Hépatite auto-immune	Peu fréquent
	Hépatite fulminante	Fréquence indéterminée
Investigations	Test de la fonction hépatique anormal	Très fréquent
	Réduction du nombre des lymphocytes	Fréquent

*Observé avec une incidence ≥ 2 % plus élevée qu'avec un placebo

†Observé avec une incidence ≥2% plus élevée qu'avec l'interféron bêta-1a (par voie intramusculaire)

Description de certains effets indésirables

Atteinte hépatique

Des atteintes hépatiques graves, y compris des cas d'hépatite auto-immune et d'insuffisance hépatique fulminante d'issue fatale, ont été observées chez les patients traités par Zinbryta. Des réactions graves, y compris une hépatite auto-immune, une hépatite et un ictère, ont été observées chez 1,7 % des patients dans les études cliniques.

Dans les études cliniques, des élévations du taux sérique des transaminases sont survenues à un quelconque moment au cours du traitement et jusqu'à 6 mois après la dernière injection de Zinbryta. La plupart des patients avaient des élévations légères ≤ 3 s LSN qui se sont résolues spontanément. Dans les études cliniques, une incidence accrue d'élévations du taux d'ALAT ou du taux d'ASAT a été rapportée plus fréquemment chez les patients traités par Zinbryta par rapport au placebo ou par rapport à l'interféron bêta-1a (intramusculaire). L'incidence des arrêts de traitement en raison de troubles hépatiques liés au médicament a été de 5 % chez les patients traités par Zinbryta et de 4 % chez ceux traités par interféron bêta-1a (intramusculaire).

Tableau 2. Incidence cumulée des augmentations maximales de l'ALAT ou de l'ASAT (sur la base des données de laboratoire) observées dans les études cliniques

	Daclizumab 150 mg (N = 1 943)	Interféron bêta-1a (N = 922)	Placebo (N = 204)
Exposition totale (patients-années)	7 011	1 884	210
$\geq 3 \times$ LSN	13,6 %	8,5 %	3,4 %
$> 5 \times$ LSN	9,0 %	3,4 %	0,5 %
$> 10 \times$ LSN	4,3 %	1,3 %	0,0 %
$> 20 \times$ LSN	1,4 %	0,4 %	0,0 %
ASAT ou ALAT $\geq 3 \times$ LSN ET bilirubine totale $\geq x 2$ LSN	0,77 %	0,1 %	0,5 %

Réactions cutanées

Dans les études cliniques, l'incidence des réactions cutanées était plus importante chez les patients traités par Zinbryta par rapport au placebo et à l'interféron bêta-1a en intramusculaire [18 % vs 13 % (placebo) ; 37 % vs 19 % (interféron bêta-1a en intramusculaire)] ainsi que celle des réactions cutanées graves [< 1 % vs 0 % (placebo) ; 2 % vs < 1 % (interféron bêta-1a en intramusculaire)].

Les réactions cutanées les plus fréquentes étaient les éruptions cutanées, la dermatite et l'eczéma. La majorité des patients présentaient des réactions cutanées d'une sévérité légère ou modérée.

L'incidence des arrêts de traitement en raison de réactions cutanées a été de 4 % chez les patients traités par Zinbryta.

Dépression

Dans les études cliniques, l'incidence de la dépression était plus importante chez les patients traités par Zinbryta [5 % vs 1 % (placebo) ; 8 % vs 6 % (interféron bêta-1a (intramusculaire))] ; l'incidence des réactions de dépression graves a été $< 1\%$ avec Zinbryta.

Infections

Dans les études cliniques, l'incidence des infections était plus importante chez les patients traités par Zinbryta par rapport au placebo et à l'interféron bêta-1a en intramusculaire [50 % vs 44 % (placebo) et 65 % vs 57 % (interféron bêta-1a en intramusculaire)] ainsi que celle des infections graves [3 % vs 0 % (placebo) ; 4 % vs 2 % (interféron bêta-1a en intramusculaire)]. Les types d'infections les plus fréquents ont été les infections des voies respiratoires supérieures et les infections virales. La durée médiane des infections a été similaire entre les groupes de traitement. Le taux d'infections et d'infections graves n'a pas augmenté avec le temps. La majorité des patients ayant des infections ont

poursuivi leur traitement avec Zinbryta. Le taux d'arrêt de traitement par Zinbryta en raison d'infections a été inférieur à 1 %.

Anémie hémolytique auto-immune

Une anémie hémolytique auto-immune a été rapportée chez moins de 1 % des patients traités par Zinbryta dans les études cliniques.

Affections gastro-intestinales

Une incidence accrue de colites graves (< 1 %) a été rapportée chez des patients traités par Zinbryta dans les études cliniques.

Adénopathies

Dans les études cliniques, l'incidence des adénopathies était plus importante chez les patients traités par Zinbryta et ce, tout au long de la période de traitement. Le taux d'arrêt de traitement pour cause d'adénopathies a été inférieur à 1 % chez les patients traités par Zinbryta. La majorité des patients avec adénopathies ont poursuivi leur traitement avec Zinbryta et la plupart des cas se sont résolus dans les 3 mois.

Immunogénicité

Dans l'étude DECIDE (voir rubrique 5.1), les patients ont été testés pour déceler la présence d'anticorps anti-médicament (daclizumab) à la semaine 4 puis environ tous les 3 mois. Des anticorps anti-daclizumab et des anticorps neutralisants apparus au cours du traitement ont été observés chez 19 % (175/913) et 8 % (71/913) des patients de l'étude, respectivement. La majorité des anticorps anti-daclizumab qui sont apparus au cours du traitement étaient transitoires (12 % [110/913]) et la minorité restante (7 % [65/913]) correspondait à des anticorps persistants. Parmi les patients évaluables, la majorité des anticorps neutralisants apparus au cours du traitement étaient transitoires (6 % [56 sur 913]) et 2 % des patients (15 sur 913) ont présenté des anticorps neutralisants persistants. Les anticorps anti-daclizumab et les anticorps neutralisants sont apparus principalement durant la première année de traitement et leur fréquence a diminué avec la poursuite du traitement par Zinbryta.

Chez les patients présentant des anticorps neutralisants, l'élimination du daclizumab était augmentée en moyenne de 19% (voir rubrique 5.2). Il n'y avait pas de corrélation apparente entre le développement d'anticorps anti-daclizumab ou d'anticorps neutralisants avec la réponse clinique, les effets indésirables ou le profil pharmacodynamique du daclizumab.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après l'autorisation de mise sur le marché du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration** - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience dont on dispose en ce qui concerne les surdosages rapportés est limitée. L'innocuité des doses supérieures à 300 mg administrées par voie sous-cutanée et des doses de 400 mg administrées par voie intraveineuse n'a pas été évaluée. Jusqu'à ces doses, le médicament a été bien toléré sans aucun signe de toxicité. On s'attend à ce que les effets indésirables éventuels au-delà de ce niveau concordent avec le profil de sécurité du daclizumab chez les patients atteints de SEP.

Prise en charge

En cas de surdosage, les patients doivent être suivis et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents immunosuppresseurs, inhibiteurs de l'interleukine, Code ATC : L04AC01

Mécanisme d'action

Le daclizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de type IgG1 qui se lie au CD25 (IL-2R α) et qui empêche la fixation d'IL-2 au CD25. Le daclizumab module la voie de signalisation de l'IL-2 en bloquant la transmission du signal via le récepteur de l'IL-2 à haute affinité, CD25-dépendant, ce qui se traduit par une disponibilité plus élevée d'IL-2 pour la transmission du signal via le récepteur de l'IL-2 à affinité intermédiaire. Les effets clés de cette modulation de la voie de signalisation de l'IL-2 potentiellement liée aux effets thérapeutiques du daclizumab dans la SEP comprennent une action antagoniste spécifique sur les réponses des cellules T activées et une expansion des cellules natural killer (tueuses naturelles) NK CD56^{bright} immunorégulatrices, dont il a été prouvé qu'elles réduisaient de manière sélective les cellules T activées. Ensemble, ces effets immunomodulateurs du daclizumab réduiraient l'atteinte du SNC dans la SEP, diminuant ainsi la fréquence des poussées et la progression du handicap.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études cliniques, les effets pharmacodynamiques de Zinbryta 150 mg administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines étaient cohérents avec la modulation de la voie de signalisation de l'IL-2 comme en témoigne la saturation rapide et prolongée des récepteurs CD25 cibles sur les cellules T circulantes et une augmentation soutenue environ deux fois plus élevée de la concentration sérique de l'IL-2. De surcroît, une augmentation du nombre des cellules NK CD56^{bright} et une diminution du nombre des cellules T régulatrices (définies comme étant des cellules T CD4⁺CD127^{low}FoxP3⁺) a été observée dans les 2 semaines qui ont suivi la première dose, avec une augmentation maintenue des cellules NK CD56^{bright} à un niveau 5 fois plus élevé par rapport à la valeur initiale et une diminution d'environ 60 % du nombre des cellules T régulatrices au cours du traitement, avec un retour aux niveaux initiaux environ 20 à 24 semaines après la dernière dose. Durant le traitement par Zinbryta, le nombre moyen des cellules des sous-groupes immunitaires les plus importants (cellules T, B et NK) sont demeurés dans les limites normales ; le nombre total de lymphocytes, le nombre des cellules T et B ont diminué en moyenne ≤ 10 % par rapport à la valeur initiale au cours de la première année de traitement. Le nombre total des lymphocytes est revenu aux niveaux initiaux environ 8 à 12 semaines après la dernière dose de Zinbryta (150 mg). Un nombre total de lymphocytes < 0,8 x 10⁹ cellules/L ([Common Terminology Criteria for Adverse Events (*critères communs de terminologie pour les réactions indésirables*) – CTCAE] Grade 2 ; au moins une mesure) a été observé chez 4 % des patients traités par placebo et 5 % des patients traités par Zinbryta dans l'étude SELECT, et chez 9 % des patients traités par l'interféron bêta-1a (intramusculaire) et 8% des patients traités par Zinbryta dans l'étude DECIDE. Le nombre total de cellules NK a augmenté d'environ 1,5 fois en raison des variations des cellules NK CD56^{bright}.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Zinbryta a été démontrée dans deux études (SELECT et DECIDE) réalisées chez des patients présentant une SEP avec poussées. L'étude SELECT était une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée *versus* placebo, avec soit Zinbryta 150 mg (n = 208), soit Zinbryta 300 mg (n = 209) *versus* placebo (n = 204) administrés toutes les 4 semaines pendant 52 semaines. L'étude DECIDE était une étude en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles, contrôlée *versus* un traitement actif, portant sur Zinbryta 150 mg administré toutes les 4 semaines (n = 919) *versus* l'interféron bêta-1a (intramusculaire) 30 microgramme par semaine (n = 922), pendant une durée minimale de 2 ans jusqu'à une durée maximale de 3 ans (96 à 144 semaines). Les schémas des études et les caractéristiques initiales sont présentés au Tableau 3.

Tableau 3 : Schéma des études et caractéristiques à l'inclusion pour l'étude SELECT et l'étude DECIDE

Nom des études	SELECT	DECIDE
Schéma des études		
Traitement	52 semaines	96 à 144 semaines
Historique de la maladie	Patients atteints de SEP avec poussées, au moins 1 poussée (clinique et/ou IRM) au cours de l'année précédent la randomisation et ayant un score EDSS (<i>Expanded Disability Status Scale</i>) compris entre 0 et 5,0. Pour l'étude DECIDE, au moins 2 poussées (dont l'une était une poussée clinique) au cours des 3 années précédentes étaient également nécessaires.	
Caractéristiques à l'inclusion		
Âge moyen (années)	35,7	36,3
Durée moyenne de la maladie (années)	4,1	4,2
Nombre moyen de poussées au cours des 12 mois précédent l'étude	1,4	1,6
Score EDSS médian	2,5	2,0
Pourcentage de patients avec EDSS $\geq 3,5$	36 %	30 %
Pourcentage avec ≥ 1 lésion rehaussée par le gadolinium (Gd) (moyenne)	44 % (1,8)	46 % (2,1)
Pourcentage avec ≥ 2 poussées au cours de l'année précédent l'étude	31 %	46 %
Pourcentage avec antécédent de traitement de fond de la SEP (%)	20 %	41 %

Les résultats de l'étude SELECT sont présentés dans le tableau 4. Le traitement par Zinbryta 150 mg toutes les 4 semaines *versus* placebo a significativement diminué le taux annualisé de poussées (TAPR) et le risque de poussées comparativement au placebo. De surcroît, chez les patients traités par Zinbryta un effet statistiquement significatif sur la progression du handicap confirmée à 24 semaines a été observé avec un rapport de risques (hazard ratio) de 0,24 [IC à 95 %: 0,09, 0,63]. La dose de 300 mg n'a pas procuré de bénéfices additionnels à la dose de 150 mg.

Tableau 4 : Résultats cliniques et IRM de l'étude SELECT (à 52 semaines)

	Placebo	Zinbryta 150 mg	Valeur p
Critères d'évaluation cliniques			
Nombre de patients	196	201	
Taux annualisé de poussées	0,458	0,211	p < 0,0001
Rapport des taux [IC à 95 %]		0,461 [0,318 ; 0,668]	
Pourcentage de patients sans poussée	64 %	81 %	p < 0,0001
Rapport des risques* [IC à 95 %]		0,45 [0,30 ; 0,67]	
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 24 semaines	11%	2,6 %	p = 0,0037
Rapport des risques [IC à 95 %]		0,24 [0,09 ; 0,63]	
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 12 semaines	13 %	6 %	p = 0,0211
Rapport des risques [IC à 95 %]		0,43 [0,21 ; 0,88]	
Variation moyenne du score physique MSIS-29	Aggravation de 3,0 points	Amélioration de 1,0 point	p = 0,0008
Critères d'évaluation IRM[#]			
Nombre moyen de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou élargies	8,13	2,4	p < 0,0001
Rapport du nombre moyen des lésions [IC à 95 %]		0,30 [0,22 ; 0,40]	
Nombre moyen de nouvelles lésions T1 rehaussées par le Gd à entre 8 et 24 semaines (sur les analyses IRM mensuelles)	4,79	1,46	p < 0,0001
Rapport du nombre moyen des lésions [IC à 95 %]		0,31 [0,20 ; 0,48]	

*Rapport des risques pour le risque de poussées

[#]Analyses IRM sur un échantillon évaluables pour chaque critère d'évaluation IRM ; T1 rehaussées par le Gd : population avec suivi IRM intensif

Les Tableau 5 et les Figures 1-2 montrent les résultats de l'étude DECIDE. Zinbryta a significativement diminué le taux annualisé de poussées et le risque de poussées comparativement aux patients traités par l'interféron bêta-1a (intramusculaire). De surcroît, chez les patients traités par Zinbryta un effet statistiquement significatif sur la progression du handicap confirmée à 24 semaines a été observé avec un rapport de risques de 0,73 [IC à 95 % : 0,55 ; 0,98]. À la semaine 96, Zinbryta a démontré une réduction statistiquement significative du nombre de lésions T2 nouvelles ou élargies, du nombre de nouvelles lésions T1 rehaussées par le Gd et du nombre moyen de nouvelles lésions hypointenses en T1. En outre, Zinbryta a réduit l'aggravation cliniquement significative de l'impact

physique de la SEP tel que rapporté par le patient (\geq aggravation de 7,5 points par rapport à la valeur initiale à la semaine 96 du score physique MSIS-29) comparé à l'interféron bêta-1a (intramusculaire).

Tableau 5 : Résultats cliniques et IRM de l'étude DECIDE (96 à 144 semaines) (*Les valeurs se réfèrent aux résultats à 96 semaines, sauf indication contraire.*)

	Interféron bêta-1a (intramusculaire) 30 microgrammes	Zinbryta 150 mg	Valeur p
Critères d'évaluation cliniques			
Nombre de patients	922	919	
Taux annualisé de poussées*	0,393	0,216	p < 0,0001
Rapport des taux* [IC à 95 %]		0,550 [0,469 ; 0,645]	
Pourcentage de patients sans poussée	59 %	73 %	p < 0,0001
Rapport des risques# * [IC à 95 %]		0,59 [0,50 ; 0,69]	
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 24 semaines	12 %	9 %	p = 0,03
Rapport des risques* [IC à 95 %]		0,73 [0,55 ; 0,98]	
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 12 semaines	14 %	12 %	p = 0,16
Rapport des risques* [IC à 95 %]		0,84 [0,66 ; 1,07]	
Pourcentage de patients présentant une aggravation cliniquement significative du score physique MSIS-29 (\geq 7,5 points)	23 %	19 %	p = 0,018
Odds-ratio [IC à 95 %]		0,76 [0,60 ; 0,95]	
Critère d'évaluation IRM†			
Nombre moyen de lésions T2 nouvelles ou élargies	9,44	4,31	p < 0,0001
Rapport du nombre moyen des lésions [IC à 95 %]		0,46 [0,39 ; 0,53]	
Nombre moyen de nouvelles lésions T1 rehaussées par le Gd	1,0	0,4	p < 0,0001
Odds-ratio [IC à 95 %]		0,25 [0,20 ; 0,32]	
Nombre moyen de nouvelles lésions hypointenses en T1	4,43	2,13	p < 0,0001
Rapport du nombre moyen des lésions [IC à 95 %]		0,48 [0,42 ; 0,55]	

*Les critères d'évaluation/taux et réductions de risque sont calculés sur la période de traitement allant jusqu'à 144 semaines.

Rapport des risques pour le risque de poussées.

† Analyses IRM sur un échantillon évaluables pour chaque critère d'évaluation IRM.

Les analyses de sous-groupes des études SELECT et DECIDE ont démontré l'effet constant de Zinbryta comparativement au placebo et à l'interféron bêta-1a (intramusculaire) parmi les différents sous-groupes définis par des caractéristiques démographiques et ceux de la SEP. Dans l'analyse de sous-groupes de l'étude DECIDE, une réduction statistiquement significative a été observée, par comparaison à l'interféron bêta-1a (intramusculaire), du taux annualisé de poussées et du nombre de lésions T2 nouvelles ou élargies dans tous les sous-groupes (sexe, âge, antécédent de traitement de fond de la SEP et le niveau d'activité de la maladie).

Bien que l'effet sur la progression du handicap ait été principalement observé chez les patients ayant un EDSS à l'inclusion < 3,5, une preuve d'efficacité a été montrée chez les patients présentant une sclérose en plaques secondairement progressive avec poussées (SEP-SP) définie par un EDSS à l'inclusion ≥ 3,5 et au moins un des trois éléments suivants : une aggravation confirmée de l'EDSS à 24 semaines ou une diminution du T25FW (Timed 25-foot Walk) ≥ 20 % ou une diminution du 9-HPT (9-Hole Peg Test) ≥ 20 %.

Efficacité chez les patients présentant une maladie très active

Une maladie très active a été définie comme suit :

- Patients ayant présenté 2 poussées ou plus en 1 an et présentant une ou plusieurs lésions rehaussées par le gadolinium (Gd) sur l'IRM cérébrale, ou
- Patients n'ayant pas répondu à un traitement médicamenteux complet et bien conduit (d'une durée d'au moins 1 an) par un traitement de fond antérieur, ayant présenté au moins 1 poussée durant l'année précédente sous ce traitement, et au moins 9 lésions hyperintenses en T2 sur l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée par Gd, ou des patients dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté pendant l'année précédente par rapport aux 2 années précédentes.

Les données d'essais cliniques de l'étude DECIDE ont démontré les effets constants du traitement dans le sous-groupe de patients présentant une maladie très active. Comparé à l'interféron bêta-1a en intramusculaire (n = 440), Zinbryta (n = 404) a conduit des réductions du taux annualisé de poussées (rapport des taux 0,52 [IC à 95 % : 0,42 ; 0,64], p < 0,0001), du nombre de lésions T2 nouvelles ou élargies (réduction du nombre moyen de lésions 0,46 [IC 95 % : 0,37 ; 0,57], p < 0,0001), et une progression du handicap confirmée à 24 semaines (rapport des risques 0,60 [IC à 95 % : 0,40 ; 0,89], p = 0,012).

Figure 1 : Pourcentage de patients sans poussée (étude DECIDE)

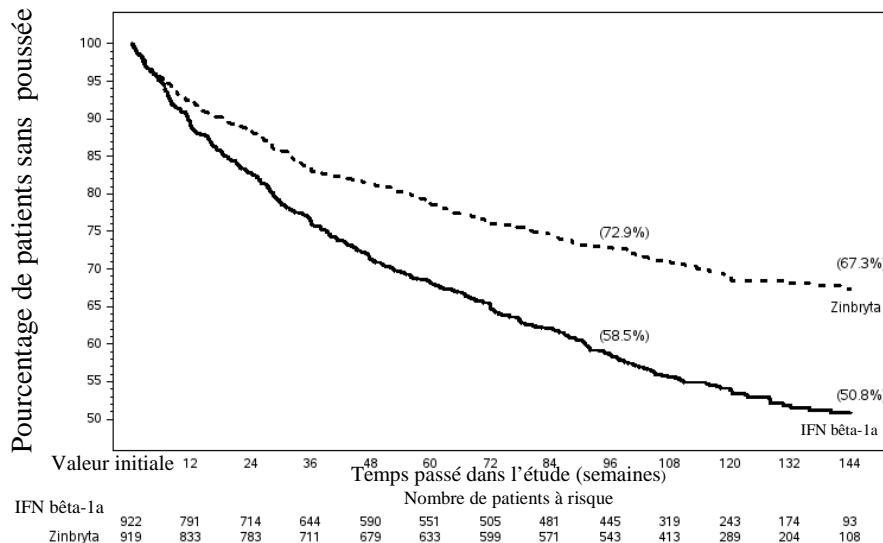
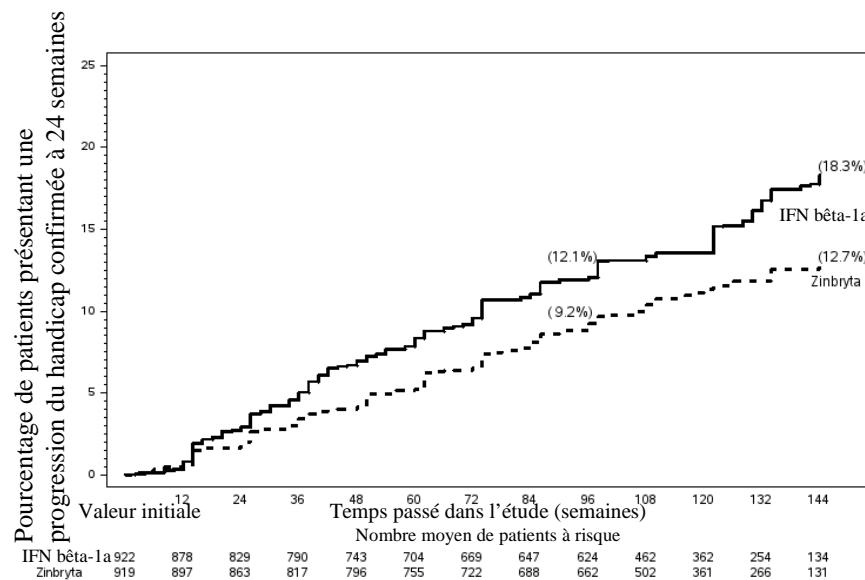


Figure 2 : Proportion de patients présentant un handicap confirmé à 24 semaines (étude DECIDE)



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zinbryta dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la sclérose en plaques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de daclizumab ont été caractérisées par un modèle à deux compartiments avec une absorption et une élimination d'ordre 1.

Absorption

Après l'administration sous-cutanée de daclizumab, le délai médian avant l'atteinte des concentrations sériques maximales (T_{max}) se situait entre 5 à 7 jours. La biodisponibilité absolue du daclizumab 150 mg administré par voie sous-cutanée était d'environ 90 % basée sur les données pharmacocinétiques des posologies sous-cutanées et intraveineuses administrées dans la population inter-étude.

Distribution

Après l'administration sous-cutanée de daclizumab 150 mg toutes les 4 semaines, l'état d'équilibre des concentrations sériques de daclizumab a été atteint à la 4^{ème} injection, avec une concentration sérique de daclizumab à d'environ 2,5 fois supérieure par rapport à une injection unique. À l'état d'équilibre, la concentration sérique maximale moyenne (C_{max}), la concentration sérique minimale moyenne (C_{min}) et l'aire sous la courbe de la concentration sérique de daclizumab par rapport aux valeurs de l'intervalle posologique (AUC_{tau}) étaient d'environ 30 microgrammes/ml, 15 microgrammes/ml et 640 (microgrammes /ml)*jours, respectivement, avec une variabilité inter-patient (% du coefficient de variation) d'environ 40 %.

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population inter-étude, le volume de distribution à l'état d'équilibre du daclizumab était de 6,34 litres pour un patient de 68 kg (médiane approximative des patients évalués). Ce faible volume de distribution indique que le daclizumab se concentre principalement dans les espaces vasculaires et interstitiels.

Biotransformation

La voie métabolique exacte du daclizumab n'a pas été caractérisée. Comme le daclizumab est un anticorps monoclonal IgG1, on s'attend à ce qu'il subisse un catabolisme en peptides et acides aminés de la même manière que l'IgG endogène. On ne s'attend pas à ce que le daclizumab subisse un métabolisme par des enzymes hépatiques tels que les isoenzymes CYP (voir rubrique 4.5).

Élimination

Comme le daclizumab est un anticorps monoclonal IgG1, on ne peut pas s'attendre à ce qu'il soit éliminé par voie rénale.

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique dans la population inter-étude, l'élimination du daclizumab est de 0,212 litres/jour avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 21 jours. L'élimination du daclizumab chez les patients qui ont développé des anticorps neutralisants a été en moyenne 19 % plus élevée (voir rubrique 4.8 Immunogénicité).

Linéarité/non-linéarité

D'après les résultats d'études individuelles, une analyse pharmacocinétique dans la population inter-étude a indiqué que l'exposition au daclizumab est plus que proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses sous-cutanées de 50 mg à 100 mg et qu'elle est proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses sous-cutanées de 100 mg à 300 mg.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Dans les schémas posologiques étudiés de daclizumab 150 mg et 300 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines chez des patients atteints de SEP, il n'a pas été observé de lien clair entre l'exposition au daclizumab et les critères d'efficacité clinique (taux annualisé de poussées, lésions en T2 et lésions rehaussées par le Gd) ou les critères d'innocuité présentant un intérêt (état d'infection grave, effets indésirables modérés ou sévères et ASAT/ALAT supérieurs à 5 fois la LSN).

Populations spéciales

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques du daclizumab chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Le daclizumab n'est a priori pas métabolisé par des enzymes hépatiques, ni éliminé par voie rénale (voir rubrique 4.2).

Poids

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population inter-étude, le poids corporel était responsable de moins de 40 % de la variabilité inter-patient dans la clairance du daclizumab. Aucune différence significative dans l'efficacité clinique ou l'innocuité n'a été observée parmi les sous-groupes de patients SEP par quartile de poids dans l'étude DECIDE.

Âge et sexe

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population inter-étude, la pharmacocinétique du daclizumab n'a pas été influencée par l'âge (tranche d'âge : 18 à 66 ans ; n = 1670) ou le sexe (n = 567 sujets de sexe masculin et 1103 sujets de sexe féminin).

Race

Aucune différence pharmacocinétique n'a été observée entre les volontaires japonais et caucasiens.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de sécurité préclinique ont été menées sur les singes cynomolgus en raison de la spécificité de la liaison du daclizumab au CD25 humain ou de primate.

Carcinogenèse

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec le daclizumab. Lors de deux études d'une durée de 9 mois chez les singes, aucun tissu pré-néoplasique ou néoplasique n'a été observé.

Mutagenèse

Aucune étude de génotoxicité n'a été menée.

Toxicité sur la reproduction

Le daclizumab n'a pas eu d'effet sur la capacité de reproduction chez les singes cynomolgus mâles et femelles (ASC chez les femelles et les mâles plus élevée de 85 et 100 fois respectivement par rapport à la dose utilisée en clinique). Aucun effet sur le développement fœtal et aucun signe de tératogénicité n'a été observé. Le daclizumab n'a aucun effet sur le développement péri- et post-natal de la progéniture, de la naissance jusqu'à 6 mois. Les expositions (ASC) dans ces études ont été de 55 à 140 fois celles observées avec la dose utilisée en clinique. Le daclizumab a été détecté dans le lait de 11/14 guenons allaitantes à des taux qui étaient 0,122 % plus bas que les taux sériques maternels, aucun effet secondaire sur la progéniture n'a été observé.

Toxicologie

Dans deux études d'une durée de 9 mois menées chez des singes cynomolgus, le daclizumab a été administré par voie sous-cutanée à des doses bihebdomadaires de 10 à 200 mg/kg.

L'administration chronique de daclizumab à toutes les doses a augmenté l'incidence d'effets cutanés (comparativement à ceux observés chez les animaux témoins). Ces effets (plaques de peau sèche, rouge et boursouflée, comparées aux témoins, qui étaient corrélées du point de vue microscopique avec l'acanthose/hyperkératose et une inflammation subaiguë à chronique) étaient principalement caractérisés comme légers à modérés, seul un cas a été évalué comme grave.

Une augmentation dose-dépendante de l'incidence d'agrégats microgliaux supérieure au niveau initial a été observée dans le cerveau et la moelle épinière de singes traités avec ≥ 35 mg/kg, (ASC 27 fois plus élevée que la dose clinique). Des signes de réversibilité sont apparus après une période d'arrêt de traitement allant jusqu'à 12 semaines. Les agrégats microgliaux chez le singe n'ont pas augmenté en

incidence ni en sévérité lors du prolongement de la durée du traitement et n'ont pas été associés à des dommages neuronaux ou à des effets neurocomportementaux. Un faible sous-groupe d'agrégats microgliaux a été associé à des microhémorragies mais sans séquelles fonctionnelles manifestes chez le singe.

Des études exploratoires *in vitro* suggèrent que les agrégats microgliaux ne sont pas imputables à l'effet direct du daclizumab sur les cellules microgliales mais sont probablement attribuables à une augmentation de la biodisponibilité locale de l'IL-2.

La pertinence clinique des agrégats microgliaux n'est pas connue, aucun effet neurologique nocif imputable au changement microscopique n'a toutefois été observé chez le singe.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Succinate de sodium
Acide succinique
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Zinbryta peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) dans l'emballage d'origine pendant 30 jours.

Ne pas remettre Zinbryta dans le réfrigérateur après réchauffement à température ambiante.

Si Zinbryta n'a pas été conservé au réfrigérateur pendant plus de 30 jours au total ou si vous n'êtes pas sûr(e) du temps durant lequel Zinbryta a été laissé à température ambiante, il doit être détruit.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour un complément d'informations sur la conservation à température ambiante, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue en verre préremplie (Type 1) avec un bouchon en caoutchouc et une protection de l'aiguille en matière thermoplastique rigide contenant 1 ml de solution. Une aiguille jalonnée, 0,5 pouce, de calibre 29, est pré-apposée à la seringue.

Présentations :

- Boîte contenant une seringue préremplie de 150 mg.
- Emballage groupé de 3 mois contenant trois seringues préremplies de 150 mg (3 boîtes contenant 1 seringue chacune).

Une seringue préremplie de Zinbryta est contenue dans un stylo injecteur à ressort appelé Stylo Zinbryta. La seringue à l'intérieur du stylo est une seringue en verre préremplie (Type 1) avec un bouchon en caoutchouc et une protection de l'aiguille en matière thermoplastique rigide contenant 1 ml de solution. Une aiguille jalonnée de 0,5 pouce, de calibre 29, est pré-apposée à la seringue.

Présentations :

- boîte contenant un stylo prérempli de 150 mg.
- Emballage groupé de 3 mois contenant trois stylos préremplis de 150 mg (3 boîtes contenant 1 stylo chacune).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en rigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BIOGEN IDEC Limited
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 1^{er} juillet 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
ÉTATS-UNIS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'AMM soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Guide de prise en charge du risque hépatique destiné aux médecins, Carte patient et formulaire d'attestation

Avant le lancement de Zinbryta, dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (titulaire de l'AMM) doit convenir du contenu et du format du programme éducatif, notamment des moyens de communication, des modalités de diffusion, et d'autres aspects du programme, avec l'autorité nationale compétente.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre de l'Union européenne dans lequel Zinbryta est commercialisé, tous les prescripteurs reçoivent un dossier éducatif destiné à prévenir et/ou à réduire le risque d'atteinte hépatique grave (susceptible d'engager le pronostic vital ou d'issue fatale) et à informer les patients du caractère imprévisible de ces événements, contenant les éléments suivants :

- Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et notice ;
- Guide de prise en charge du risque hépatique destiné aux médecins ;
- Carte patient ;
- Formulaire d'attestation d'information

Le **Guide de prise en charge du risque hépatique destiné aux médecins** doit donner des informations aux professionnels de santé concernant :

- le risque imprévisible d'atteinte hépatique grave et potentiellement fatale à tout moment au cours du traitement et jusqu'à plusieurs mois après la dernière injection ;
- la contre-indication chez tous les patients présentant une hépatopathie ou une insuffisance hépatique préexistante ;
- la recommandation de ne pas commencer le traitement chez les patients présentant des maladies auto-immunes (autres que la sclérose en plaques) ;
- la nécessité d'effectuer un dépistage des hépatites B et C avant le début du traitement et de recommander aux patients ayant un résultat positif pour l'infection par le VHB ou le VHC de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de ces maladies ;
- la recommandation de ne pas commencer le traitement par Zinbryta chez les patients ayant un taux d'ALAT ou d'ASAT ≥ 2 fois la LSN et d'arrêter le traitement chez les patients dont le taux d'ALAT ou d'ASAT est > 3 fois la LSN ;
- l'importance de contrôler la fonction hépatique (taux d'ASAT, d'ALAT et de bilirubine totale) au moins une fois par mois (ou plus fréquemment si le tableau clinique le justifie) au moment le plus proche possible précédent chaque administration du traitement et pendant une durée allant jusqu'à six mois après la dernière injection ;
- la prise en charge des patients recevant Zinbryta et présentant des signes et symptômes d'une possible atteinte hépatique, incluant l'arrêt du traitement, le fait d'envisager éventuellement un traitement supplémentaire et l'orientation rapide vers un hépatologue ;

- les précautions nécessaires en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques ;
- la nécessité de remettre au patient la Carte patient et la note d'information, d'en expliquer le contenu avant le début du traitement par Zinbryta, d'informer les patients du risque d'atteinte hépatique, de la nécessité de contrôles réguliers et des signes et symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique.

La **Carte patient** doit :

- être conçue de façon à permettre aux médecins de présenter les informations d'une manière facile à comprendre par le patient ;
- informer les patients du risque imprévisible d'atteinte hépatique grave et potentiellement fatale à tout moment au cours du traitement et jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement ;
- informer les patients de la nécessité de contrôles de la fonction hépatique pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la dernière injection de Zinbryta ;
- éduquer les patients sur l'importance de :
 - respecter les contrôles de la fonction hépatique mensuels (ou plus fréquents si le tableau clinique le justifie pendant le traitement) ;
 - savoir reconnaître les signes et symptômes d'une possible atteinte hépatique de façon à ce qu'ils sachent dans quelles situations ils doivent contacter un médecin en temps opportun.

Le formulaire d'attestation d'information est destiné à apporter des informations aux patients sur le risque d'atteinte hépatique grave. Il doit comporter les éléments suivants :

- avant le début ou la reprise du traitement, la confirmation des points suivants :
 - le médecin et le patient ont parlé du risque d'atteinte hépatique grave et potentiellement fatale, de la nature imprévisible de ces réactions et de la nécessité éventuelle de changer de traitement en cas de taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 3 fois la LSN ;
 - le patient comprend les informations sur le risque qui lui ont été données ;
 - le patient a reçu une copie du formulaire d'attestation d'information;
 - le patient a reçu la Carte patient.
- l'importance des contrôles de la fonction hépatique, au moins une fois par mois pendant le traitement (ou plus fréquemment si le tableau clinique) et jusqu'à 6 mois après la dernière injection ;
- l'importance de détecter des signes et symptômes pouvant indiquer une atteinte hépatique et, en cas de survenue de l'un de ceux-ci, de contacter rapidement leur médecin ;
- les coordonnées du patient, sa signature et la date ;
- le nom du prescripteur, sa signature et la date.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zinbryta 150 mg solution injectable en seringue préremplie

Zinbryta 150 mg solution injectable en stylo prérempli

daclizumab

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue préremplie contient 150 mg de daclizumab dans 1 ml de solution injectable

Chaque stylo prérempli contient 150 mg de daclizumab dans 1 ml de solution injectable

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Succinate de sodium, acide succinique, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie

1 stylo prérempli

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique.

Ouvrir ici

Déchirer ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

Peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant une durée maximale de 30 jours. Doit être remis au réfrigérateur après une conservation à température ambiante.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans un réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Zinbryta

17. IDENTIFIANT UNIQUE-CODE-BARRE 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (avec blue box)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zinbryta 150 mg solution injectable en seringue préremplie
Zinbryta 150 mg solution injectable en stylo prérempli
daclizumab

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue préremplie contient 150 mg de daclizumab dans 1 ml de solution injectable
Chaque stylo prérempli contient 150 mg de daclizumab dans 1 ml de solution injectable

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Succinate de sodium, acide succinique, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Conditionnement multiple : 3 (3 unités de 1) seringues préremplies.

Conditionnement multiple : 3 (3 unités de 1) stylos préremplis.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation.

Pour usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

Peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant une durée maximale de 30 jours. Ne doit pas être remis au réfrigérateur après une conservation à température ambiante.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans un réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1107/002
EU/1/16/1107/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Zinbryta

17. IDENTIFIANT UNIQUE-CODE-BARRE 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE INTÉRIEURE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (sans blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zinbryta 150 mg solution injectable en seringue préremplie
Zinbryta 150 mg solution injectable en stylo prérempli
daclizumab

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue préremplie contient 150 mg de daclizumab dans 1 ml de solution injectable
Chaque stylo prérempli contient 150 mg de daclizumab dans 1 ml de solution injectable

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Succinate de sodium, acide succinique, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie. Un composant d'un emballage groupé, ne peut pas être vendu séparément.
1 stylo prérempli. Un composant d'un emballage groupé, ne peut pas être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.
Pour usage unique.

Ouvrir ici
Déchirer ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTE

EXP

Peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant une durée maximale de 30 jours. Ne doit pas être remis au réfrigérateur après une conservation à température ambiante.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans un réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine pour protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1107/002
EU/1/16/1107/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Zinbryta

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Étiquette de la seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Zinbryta 150 mg injectable
daclizumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml

6. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Étiquette du stylo prérempli

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Zinbryta 150 mg injectable
daclizumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTE

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Zinbryta 150 mg solution injectable en seringue préremplie Zinbryta 150 mg solution injectable en stylo prérempli daclizumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

En plus de cette notice, il vous sera donné une Carte Patient qui vous sera remise par votre médecin. Elle contient des consignes de sécurité importantes que vous aurez besoin de connaître avant et durant le traitement par Zinbryta.

- Gardez cette notice et la Carte Patient. Vous pourriez avoir besoin de les relire. Gardez la notice et la Carte Patient sur vous durant le traitement et pendant 6 mois après la dernière injection de Zinbryta, car des effets indésirables peuvent survenir même après que vous aurez arrêté le traitement.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous présentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique également à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Zinbryta et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zinbryta
3. Comment prendre Zinbryta
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Zinbryta
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions pour l'injection de Zinbryta

1. Qu'est-ce que Zinbryta et dans quels cas est-il utilisé

La substance active dans Zinbryta est le daclizumab. Il s'agit d'un type de médicament appelé anticorps monoclonal.

Dans quels cas Zinbryta est-il utilisé

Zinbryta est utilisé pour traiter la sclérose en plaques (SEP) avec poussées chez les adultes qui n'ont pas répondu malgré l'utilisation d'au moins deux autres traitements de la SEP et qui ne peuvent pas recevoir d'autres traitements de fond.

Dans la SEP, le système immunitaire de l'organisme cause une inflammation qui endommage la gaine protectrice (appelée myéline) qui entoure les nerfs dans le système nerveux central (y compris le cerveau et la moelle épinière). Cette perte de myéline est appelée démyélinisation. Celle-ci empêche les nerfs de fonctionner correctement.

Les personnes atteintes d'une SEP avec poussées présentent des poussées répétées (récidives) de symptômes causés par un fonctionnement anormal de leurs nerfs. Ces symptômes varient d'un patient à un autre mais ils se manifestent de façon caractéristique par des difficultés à marcher, une sensation de perte de l'équilibre ainsi que des troubles visuels.

Ces symptômes peuvent disparaître complètement lorsque la poussée est terminée mais, avec le temps, certaines séquelles peuvent persister entre les poussées et entraver les activités quotidiennes.

Comment agit Zinbryta

Zinbryta fonctionne en empêchant le système immunitaire de l'organisme d'endommager votre cerveau et votre moelle épinière. Ceci peut aider à diminuer le nombre de poussées que vous présenterez et ralentir les effets handicapants de la SEP. Un traitement par Zinbryta peut aider à prévenir l'aggravation des symptômes, bien qu'il ne puisse pas guérir la SEP. Votre médecin déterminera si Zinbryta est le médicament qui vous convient.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zinbryta

Ne prenez jamais Zinbryta

- si vous avez antérieurement présenté une réaction allergique grave au daclizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- si vous avez des problèmes de foie.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Zinbryta :

- si vous présentez d'autres maladies auto-immunes en plus de la SEP ;
- si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament et des compléments alimentaires à base de plantes. Votre médecin évaluera si certains médicaments ou compléments alimentaires que vous prenez ont des effets indésirables sur le foie et si vous devez ou non continuer à les prendre pendant le traitement par Zinbryta ;
- si vous souffrez d'une **dépression** ou que vous en avez eu dans le passé ;
- si vous souffrez d'une **infection grave**, telle qu'une pneumonie ;
- si vous avez eu une tuberculose ou si vous vivez dans une région où les tuberculoses sont fréquentes, vous pourriez présenter un risque plus important de tuberculose. Vous pourriez avoir un test pour la tuberculose avant de commencer Zinbryta et une surveillance pendant le traitement.

Problèmes hépatiques possibles

Zinbryta peut causer de graves problèmes hépatiques qui peuvent engager le pronostic vital ou entraîner le décès. Les problèmes hépatiques graves peuvent survenir peu après le début du traitement par Zinbryta, à tout moment au cours du traitement et plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Votre médecin effectuera des analyses de sang pour tester votre fonction hépatique même si vous n'avez jamais eu de problèmes hépatiques antérieurement. Vous aurez besoin :

- **d'une analyse de sang avant de commencer** le traitement pour contrôler votre fonction hépatique et déterminer si vous présentez une hépatite B ou C. Si votre analyse de sang montre certains problèmes hépatiques, votre médecin déterminera si vous devez commencer le traitement par Zinbryta ;
- **d'analyses de sang au moins une fois par mois au cours** du traitement, au moment le plus proche possible précédent chaque injection de Zinbryta, et plus fréquemment si votre médecin juge que cela est nécessaire ;
- **d'analyses de sang pendant un maximum de 6 mois après avoir arrêté** le traitement. Des effets indésirables peuvent survenir même après avoir arrêté le traitement (voir effets indésirables graves à la rubrique 4).

Il est très important que ces analyses de sang soient effectuées régulièrement. Si vous ne respectez pas la fréquence planifiée des analyses de sang, votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement par Zinbryta.

Il vous sera remis une Carte Patient avec des informations supplémentaires sur ce qu'il vous faut surveiller tandis que vous prenez Zinbryta. Gardez cette Carte sur vous durant le traitement et pendant

6 mois après l'arrêt du traitement. Chaque fois que vous recevez un traitement médical, même si ce n'est pas pour votre SEP, montrez la Carte Patient à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous présentez l'un des symptômes suivants, prenez immédiatement contact avec votre médecin :

- nausées (avoir mal au cœur) inexplicables
- vomissements
- douleurs abdominales
- fatigue plus importante
- perte d'appétit
- jaunissement de votre peau ou du blanc de vos yeux
- urine foncée (de la couleur du thé)

Ces symptômes peuvent être évocateurs de problèmes hépatiques. Si vous présentez vraiment ces problèmes, le médecin qui traite votre SEP pourra arrêter votre traitement et vous orienter vers un spécialiste du foie (voir rubrique 4, Effets indésirables possibles).

Enfants et adolescents

Zinbryta ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité de Zinbryta dans cette tranche d'âge ne sont pas connues.

Sujets âgés

Zinbryta a été testé chez un nombre limité de personnes de plus de 55 ans. Si vous avez plus de 55 ans, il est possible que votre médecin vous prescrive Zinbryta malgré tout.

Autres médicaments et Zinbryta

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament et des suppléments à base de plantes. Votre médecin évaluera si certains médicaments ou compléments alimentaires que vous prenez ont des effets indésirables sur le foie et si vous devez ou non continuer à les prendre pendant le traitement par Zinbryta.

Vaccinations

Si vous avez besoin d'une vaccination, parlez-en d'abord avec votre médecin car Zinbryta peut rendre les vaccins moins efficaces. Les vaccins contre la grippe saisonnière (vaccins inactivés) se sont avérés efficaces lorsqu'ils ont été donnés à des patients prenant Zinbryta. Néanmoins, l'effet de Zinbryta sur d'autres vaccins (vaccins à virus vivant) n'est pas connu.

Grossesse et allaitement

Comme les données sur l'utilisation de Zinbryta au cours de la grossesse sont limitées, le risque pour le bébé et les avantages escomptés pour la mère devront être pris en considération. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

On ne sait pas si Zinbryta passe dans le lait maternel. Votre médecin vous aidera à décider si vous devez cesser d'allaiter ou arrêter de prendre Zinbryta.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Zinbryta ne devrait pas nuire à la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. Votre médecin vous dira si votre maladie vous permet de conduire des véhicules et d'utiliser des machines sans danger.

Zinbryta contient une petite quantité de sodium

Zinbryta contient 0,14 mmol de sodium par dose. Ce médicament est essentiellement « sans sodium » et peut être utilisé chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

3. Comment prendre Zinbryta

Zinbryta vous sera prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Dose recommandée

La dose de Zinbryta est de 150 mg par mois.

Essayez d'administrer votre injection le même jour chaque mois pour que cela vous aide à vous en souvenir. Faites, par exemple, votre injection le premier jour de chaque mois.

Vous aurez également une analyse de sang pour contrôler votre fonction hépatique chaque mois, au moment le plus proche possible précédent chaque injection de Zinbryta, et plus fréquemment si votre médecin juge que cela est nécessaire. Il est très important que vous ne manquiez pas cette analyse de sang. Essayez de vous tenir à un jour précis chaque mois pour effectuer cette analyse. Prenez contact avec votre médecin si vous pensez que vous avez omis une analyse de sang.

Votre auto-injection

Zinbryta est injecté sous la peau (administration sous-cutanée) dans votre cuisse, votre abdomen (ventre) ou l'arrière du bras. Des instructions détaillées sur l'injection de Zinbryta sont données dans la rubrique 7, Instructions pour l'injection de Zinbryta.

Votre médecin ou votre infirmier/ère devra vous donner une formation sur la façon de vous injecter vous-même. Lisez et suivez les conseils donnés à la rubrique 7.

Si vous avez des difficultés à manipuler la seringue/le stylo, dites-le à votre médecin ou infirmier/ère qui pourraient vous aider.

Pendant combien de temps dois-je prendre Zinbryta ?

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devrez continuer à prendre Zinbryta. Ne modifiez pas vos prises à moins que votre médecin ne vous le conseille.

Si votre médecin vous a demandé de cesser de prendre votre médicament, ne le reprenez pas si votre médecin ne vous a pas dit de le faire. Si votre SEP ne répond pas à Zinbryta, il est possible que votre médecin décide d'arrêter votre traitement par Zinbryta.

Si vous avez pris plus de Zinbryta que vous n'auriez dû

Si vous avez injecté plus que votre dose habituelle, et que vous remarquez des effets indésirables, ou que vous êtes inquiet(ète), parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère. Des patients ont pris le double de la dose recommandée de Zinbryta sans présenter d'effets indésirables supplémentaires graves.

Si vous oubliez de prendre Zinbryta

Zinbryta est injecté une fois par mois. Essayez de vous tenir à un jour particulier du mois pour que cela vous aide à vous souvenir de réaliser votre injection.

- Si vous oubliez de réaliser votre injection, et que moins de deux semaines se sont écoulées depuis l'oubli de cette injection, injectez-la aussitôt que vous le pouvez. Puis continuez comme d'habitude, en vous tenant à votre jour d'injection habituel.
- Si toutefois plus de 2 semaines se sont écoulées depuis votre oubli d'injection, ne réalisez pas l'injection oubliée et prenez votre dose suivante au jour habituel.

Dans l'un ou l'autre cas, n'utilisez pas deux injections pour compenser une injection oubliée.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. **N'essayez pas de traiter des effets indésirables vous-même**, mais contactez votre médecin ou infirmier/ère. Certains effets indésirables pourront obliger votre médecin à suspendre votre traitement et à vous diriger vers un spécialiste.

Effets indésirables graves :

Problèmes hépatiques :

(Fréquents – peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- nausées inexplicées (mal au cœur)
- vomissements (à en être malade)
- douleur au ventre
- fatigue plus importante
- perte d'appétit (anorexie)
- jaunissement de votre peau ou du blanc de vos yeux
- urine foncée (de la couleur du thé)

(Peu fréquents – peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- inflammation sévère du foie pouvant engager le pronostic vital ou entraîner le décès

Prenez immédiatement contact avec votre médecin. Il pourrait s'agir de signes d'un problème grave du foie. Votre Carte patient contient plus d'informations sur ces effets indésirables.

Réactions cutanées :

(Fréquentes – peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- éruption cutanée générale grave.

Dépression :

(Peu fréquente – peut affecter jusqu'à 1 personnes sur 100)

- sentiment inhabituel de tristesse, de désespoir ou sentiment d'être mal dans sa peau
- irritabilité, tendance à facilement s'énerver
- nervosité, anxiété
- pensées suicidaires ou autodestructrices

Infections des poumons :

(Fréquentes – peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infection des poumons (par exemple, pneumonie, bronchite)

Taux faible de globules rouges (anémie hémolytique auto-immune) :

(Peu fréquent – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- pâleur
- fatigue plus importante
- urine foncée
- essoufflement
- jaunissement de la peau ou du blanc de l'œil

Une fatigue plus importante, une urine foncée et un jaunissement de la peau ou du blanc de l'œil peuvent également être des symptômes de problèmes hépatiques ; voir la section ci-dessus Problèmes hépatiques.

Inflammation des intestins (colite) :

(Peu fréquente – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- diarrhées qui ne disparaissent pas

- douleur au ventre
- fièvre
- sang dans les selles

Une douleur au ventre peut également être un symptôme évocateur de problèmes au niveau du foie, voir rubrique ci-dessus sur les problèmes hépatiques.

Nombre faible d'un type de globules blancs (appelés lymphocytes) :

Zinbryta peut réduire le nombre de ces globules blancs. Vous pourriez donc avoir une analyse sanguine tous les 3 mois.

Si vous présentez des effets indésirables graves, **prenez immédiatement contact avec votre médecin.**

Autres effets indésirables :

Effets indésirables très fréquents

(Ceux-ci peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- infections des voies respiratoires, telles que des toux et des rhumes (rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures)
- augmentations des taux d'enzymes hépatiques dans le sang (ceci sera apparent dans les analyses de sang)

Effets indésirables fréquents

(Ceux-ci peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- grippe (influenza)
- mal de gorge, amygdalite (pharyngite, laryngite)
- nez qui coule (rhinite)
- éruptions cutanées, y compris peau enflammée, irritée, prurigineuse, sèche ou qui pèle (dermatite, eczéma, psoriasis)
- infection de la peau (folliculite, acné)
- diminution du nombre de globules blancs (ceci sera apparent dans les analyses de sang)
- augmentation de la température corporelle (fièvre)
- ganglions lymphatiques enflammés ou hypertrophiés (adénopathies, lymphadénite)
- diarrhée
- changements dans votre sang (anémie) pouvant entraîner une sensation de faiblesse

Déclaration des effets indésirables

Si vous présentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment conserver Zinbryta

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

- Conservez la seringue/le stylo prérempli(e) dans son emballage d'origine pour la/le protéger de la lumière. Gardez le conditionnement fermé jusqu'à ce que vous ayez besoin d'utiliser une nouvelle seringue/un nouveau stylo.
- À conserver dans un réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

- Ne pas congeler. Détruisez tout(e) seringue/stylo de Zinbryta qui aurait été accidentellement congelé(e).
- Si un réfrigérateur n'est pas disponible, les seringues/stylos de Zinbryta peuvent être conservés à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) dans l'emballage d'origine pendant un maximum de 30 jours.
 - Assurez-vous que Zinbryta ne reste pas hors du réfrigérateur pendant plus de 30 jours.
 - Si Zinbryta a été maintenu en dehors du réfrigérateur pendant une période de plus de 30 jours au total ou si vous n'êtes pas sûr(e) du temps pendant lequel Zinbryta a été gardé à température ambiante, éliminez la seringue/le stylo (voir rubrique 7, Instructions pour l'injection de Zinbryta).
- Ne remettez pas Zinbryta dans le réfrigérateur après réchauffement à température ambiante.

Informations supplémentaires

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que :

- La seringue/le stylo est fissuré(e) ou cassé(e).
- La solution est trouble ou des particules flottantes y sont visibles.
- La solution a une autre couleur qu'incolore à légèrement jaune.
- Le stylo est tombé ou est visiblement endommagé.

Élimination

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zinbryta

La substance active est le daclizumab.

Chaque seringue préremplie contient 150 mg de daclizumab dans 1 ml de solution injectable.
Chaque stylo prérempli contient 150 mg de daclizumab dans 1 ml de solution injectable.

Les autres composants sont le succinate de sodium, l'acide succinique, le chlorure de sodium, le polysorbate 80, l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Zinbryta contient une petite quantité de sodium »).

Comment se présente Zinbryta et contenu de l'emballage extérieur

Zinbryta est un liquide incolore à légèrement jaune, limpide à opalescent contenu dans une seringue/un stylo.

Présentations : chaque boîte contient une seringue en verre préremplie/un stylo prérempli avec une aiguille fixée, prêt(e) à l'injection. Un emballage groupé de trois boîtes d'une seringue/d'un stylo est également disponible.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Royaume-Uni

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Polksa

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

Kύπρος
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
 +46 8 594 113 60

Royaume-Uni
Biogen Idec Limited
 +44 (0) 1628 50 1000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions au verso 

7. Instructions pour l'injection de Zinbryta

Comment injecter Zinbryta

Lisez les instructions avant de commencer à prendre Zinbryta et chaque fois que vous renouvez votre ordonnance. Elle pourrait contenir de nouvelles informations. Ces dernières ne remplacent pas l'avis de votre médecin ou de votre infirmier/ère concernant votre état médical ou votre traitement.

Remarque :

- **Avant d'utiliser la seringue préremplie de Zinbryta pour la première fois**, votre médecin ou votre infirmier/ère doivent vous montrer (ou à votre soignant(e)) comment préparer et injecter la seringue préremplie de Zinbryta.
- ▲ **N'utilisez pas plus d'une seringue préremplie par mois.**
- La seringue préremplie de Zinbryta est uniquement prévue pour l'injection du médicament sous la peau (voie sous-cutanée).
- **Chaque seringue préremplie de Zinbryta ne peut être utilisée qu'une seule fois. Ne partagez pas** une seringue préremplie de Zinbryta avec quiconque d'autre.

Fournitures dont vous avez besoin pour votre injection de Zinbryta

- Seringue préremplie de Zinbryta



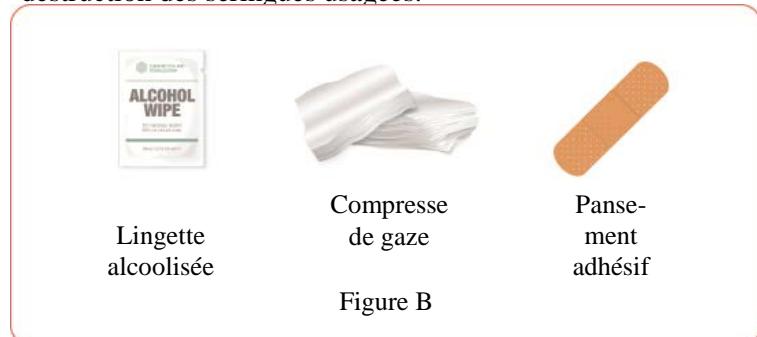
Seringue préremplie de 150 mg

Figure A

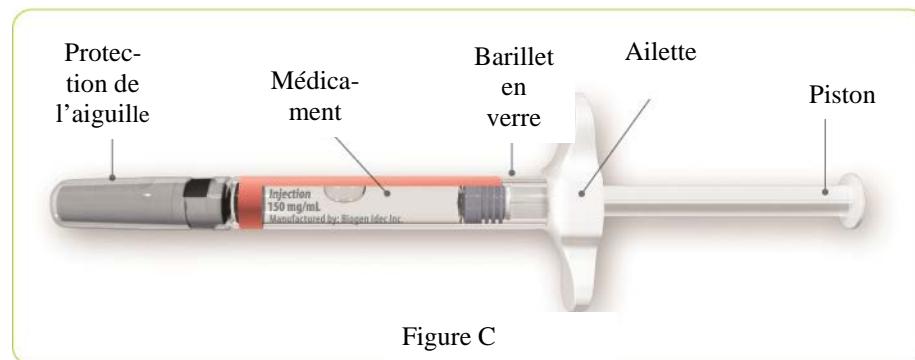
Fournitures supplémentaires qui ne sont pas comprises dans le conditionnement (Voir Figure B) :

- lingette alcoolisée
- compresse de gaze
- pansement adhésif ou sparadrap

Demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère de vous donner des instructions sur la destruction des seringues usagées.



Parties constitutives de la seringue préremplie de Zinbryta (Voir Figure C)



Préparation à votre injection

Remarque :

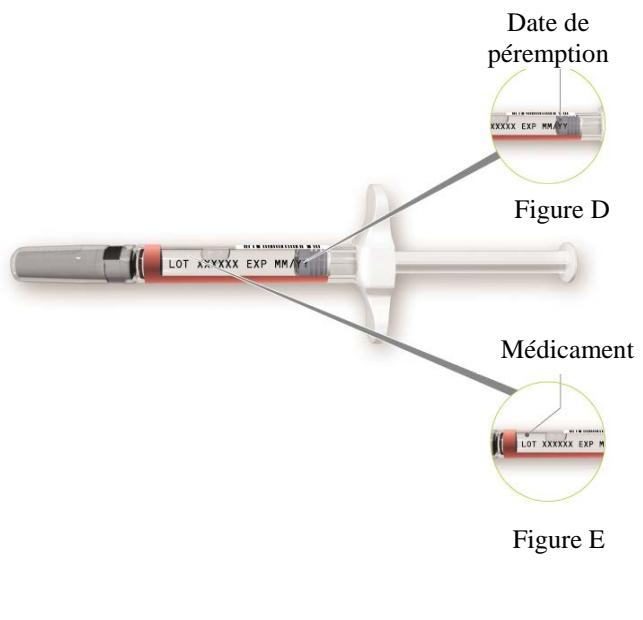
- **Avant de préparer votre injection, sortez la seringue du réfrigérateur et laissez-la revenir à température ambiante. Ceci prendra environ 30 minutes.**
 - ▲ N'utilisez pas de sources de chaleur externe comme de l'eau chaude pour réchauffer la seringue préremplie de Zinbryta.
- L'ailette vous fournira une meilleure prise sur la seringue et devra rester apposée.

Étape 1 : Rassemblez vos fournitures et lavez-vous les mains

- Utilisez une surface bien éclairée, propre et plane pour travailler dessus, comme une table. Rassemblez toutes les fournitures dont vous aurez besoin pour vous administrer l'injection ou pour la recevoir.
- Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.

Étape 2 : Vérifiez la seringue préremplie de Zinbryta

- Vérifiez la date de péremption inscrite sur la seringue préremplie de Zinbryta (Voir Figure D).
 - ▲ N'utilisez pas la seringue préremplie de Zinbryta après la date de péremption.
- Vérifiez que le médicament Zinbryta est incolore ou légèrement jaune (Voir Figure E).
 - ▲ N'utilisez pas la seringue préremplie de Zinbryta si le liquide est trouble ou si des particules flottantes y sont visibles.
 - Vous verrez peut-être des bulles d'air dans le médicament Zinbryta. Ceci est normal et les bulles n'ont pas besoin d'être expulsées avant votre injection.



Pour administrer l'injection

Étape 3 : Choisissez et nettoyez votre site d'injection

- La seringue préremplie de Zinbryta est prévue pour une injection sous-cutanée (injection dans la peau).
- La seringue préremplie de Zinbryta doit être injectée dans l'abdomen, la cuisse ou l'arrière du bras (voir Figure F).
 - N'injectez pas** directement dans le nombril.
 - N'injectez pas** dans une zone du corps où la peau est irritée, sensible, rouge, meurtrie, tatouée, infectée ou marquée de cicatrices.
- Choisissez un site d'injection et essuyez la peau avec une lingette alcoolisée.
- Laissez le site d'injection sécher par lui-même avant d'injecter la dose.
- Ne touchez** ou ne soufflez **pas sur** cette zone avant d'administrer votre injection.



Figure F

Étape 4 : Retirez fermement la protection de l'aiguille

- En utilisant une main, tenez la seringue par le bariillet en verre. Assurez-vous que cette main n'exerce pas de pression sur l'ailette. Avec l'autre main, saisissez fermement la protection de l'aiguille et enlevez-la hors de l'aiguille (Voir Figure G).
 - Faites attention** lorsque vous enlevez la protection de l'aiguille pour éviter de vous piquer avec l'aiguille.
 - Ne touchez pas** l'aiguille.
 - Attention – ne replacez pas** la protection de l'aiguille sur la seringue préremplie de Zinbryta. Vous pourriez vous piquer avec l'aiguille.

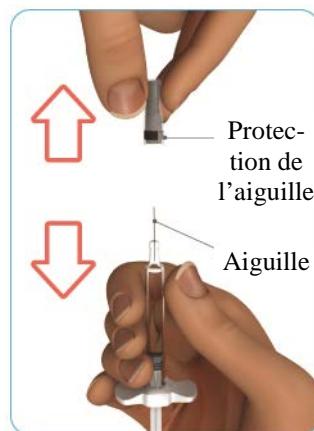


Figure G

Étape 5 : Pincez légèrement votre site d'injection

- Pincez légèrement la peau qui se trouve autour du site d'injection nettoyé en la prenant entre le pouce et l'index de manière à créer un petit bourrelet (voir Figure H).



Figure H

Étape 6 : Injectez le médicament

- Tenez la seringue préremplie de Zinbryta à un angle de 45° à 90° par rapport au site d'injection (voir Figure I). Insérez rapidement l'aiguille verticalement dans le pli cutané jusqu'à ce que l'aiguille soit complètement sous la peau (voir Figure I).
 - ▲ Une fois l'aiguille enfoncee, relâchez la peau
 - ▲ **Ne tirez pas** le piston vers vous.

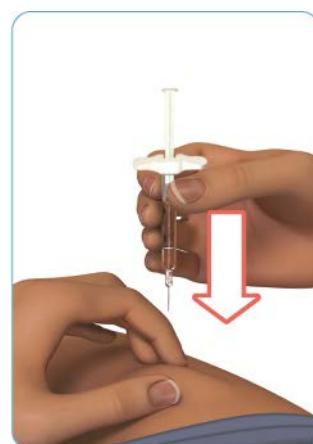


Figure I

- Poussez lentement le piston jusqu'au bout afin que la seringue soit vide (voir Figure J).
 - ▲ **Ne retirez pas** la seringue préremplie de Zinbryta du site d'injection tant que vous n'avez pas poussé le piston jusqu'au bout.



Figure J

Étape 7 : Retirez la seringue préremplie de votre site d'injection

- Retirez l'aiguille d'un mouvement linéaire (voir Figure K).
- ⚠ **Attention - ne replacez pas** la protection de l'aiguille sur la seringue préremplie de Zinbryta. Vous pourriez vous piquer avec avec l'aiguille.
- ⚠ **Ne réutilisez pas** la seringue préremplie de Zinbryta.



Figure K

Après votre injection

Étape 8 : Destruction de la seringue préremplie de Zinbryta vide

- Consultez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère sur la bonne manière de détruire la seringue usagée.

Étape 9 : Comment prendre soin de votre site d'injection

- Appliquez, si nécessaire, une compresse de gaze, un pansement adhésif ou un sparadrap sur le site d'injection.

Avertissements généraux

- ⚠ **Ne réutilisez pas** une seringue préremplie de Zinbryta.
- ⚠ **Ne partagez pas** une seringue préremplie de Zinbryta.
- **Gardez la seringue préremplie de Zinbryta hors de la portée et de la vue des enfants.**

Conservation

- La méthode de conservation recommandée est une réfrigération contrôlée à entre 2 °C et 8 °C dans l'emballage d'origine fermé à l'abri de la lumière.
- Zinbryta peut au besoin être conservé, dans l'emballage d'origine fermé, sans réfrigération à une température ne dépassant pas 30 °C pendant une durée maximale de 30 jours.
- ⚠ **Ne replacez pas** une seringue préremplie de Zinbryta dans le réfrigérateur après l'avoir laissée se réchauffer à température ambiante.
- ⚠ **Ne congelez** ou n'exposez **jamais** à des températures élevées.

7. Instructions pour l'injection de Zinbryta

Attention ! Ne retirez pas le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt(e) à injecter.

Lisez les instructions avant de commencer à prendre Zinbryta et chaque fois que vous renouvezlez votre ordonnance. Elle pourrait contenir de nouvelles informations. Ces dernières ne remplacent pas l'avis de votre médecin ou de votre infirmier/ère concernant votre état médical ou votre traitement.

Remarque :

- **Avant d'utiliser le stylo pour la première fois**, votre médecin ou votre infirmier(ère) doit vous montrer (ou à votre soignant(e)) comment préparer et injecter le stylo.
- Le stylo ne doit être utilisé que pour une injection sous la peau (voie sous-cutanée).
- Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois.
- **Ne prêtez pas** le stylo à d'autres personnes pour éviter la transmission d'une infection à vous-même ou aux autres personnes.
- **N'utilisez pas** plus d'un stylo par mois.
- **N'utilisez pas** le stylo si vous l'avez laissé tomber ou s'il est **visiblement endommagé**.

Fournitures dont vous avez besoin pour votre stylo de Zinbryta :

- 1 stylo de Zinbryta 150 mg (voir figure A)

Avant utilisation – Composants du stylo Zinbryta (voir figure A) :

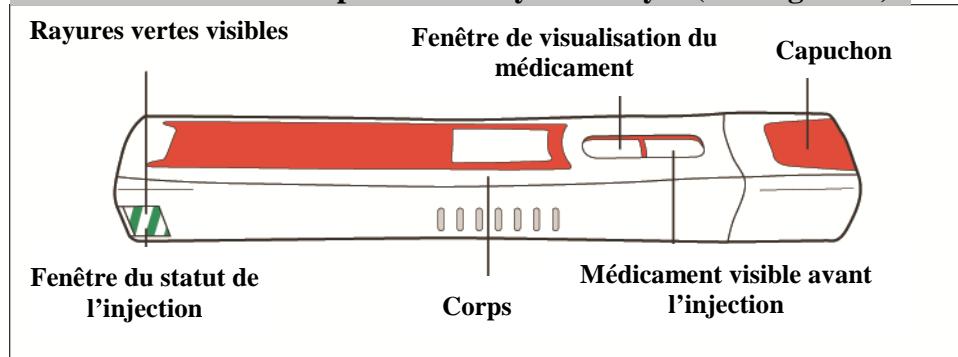


Figure A

Attention ! Ne retirez pas le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt(e) à injecter. Si vous retirez le capuchon, ne le replacez pas sur le stylo, car cela pourrait provoquer le verrouillage du stylo.

Fournitures supplémentaires qui ne sont pas comprises dans le conditionnement (voir figure B) :



Figure B

Préparation à votre injection

Étape 1 : Sortez le stylo du réfrigérateur.

- Sortez le stylo du réfrigérateur 30 minutes avant d'effectuer l'injection afin qu'il se réchauffe à température ambiante.

⚠ N'utilisez pas de sources de chaleur externe comme de l'eau chaude pour réchauffer le stylo.

Étape 2 : Rassemblez vos fournitures et lavez-vous les mains

- Choisissez une surface bien éclairée, propre et plane, comme une table et rassemblez toutes les fournitures dont vous aurez besoin pour vous administrer l'injection ou pour la recevoir.
- Lavez-vous les mains au savon et à l'eau.

Étape 3 : Vérifiez le stylo de Zinbryta (figure C)

- Vérifiez la fenêtre du statut de l'injection sur le stylo. Vous devriez voir des rayures vertes.
- Vérifiez la date de péremption.
- Vérifiez la fenêtre de visualisation du médicament et assurez-vous que le médicament Zinbryta est incolore à légèrement jaune.

⚠ N'utilisez pas le stylo si :

- **Vous ne voyez pas les rayures vertes** dans la fenêtre du statut de l'injection.
- **Il est arrivé à expiration.**
- **Le liquide est trouble ou contient des particules flottantes.**

Remarque : vous verrez peut-être des bulles d'air dans la fenêtre du médicament. Cela est normal et n'affectera pas votre dose.

⚠ N'utilisez pas le stylo si vous l'avez laissé tomber ou s'il est visuellement endommagé.

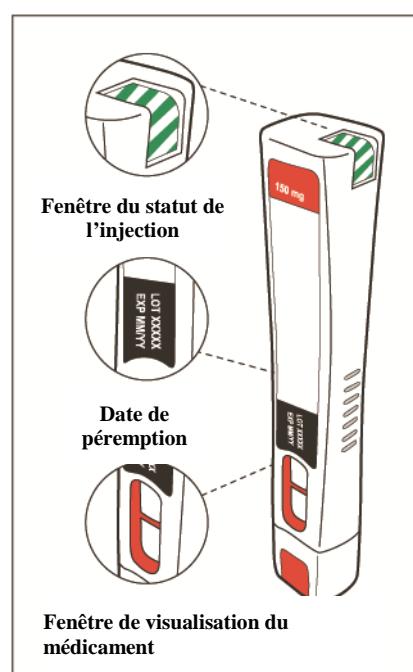


Figure C

Étape 4 : Choisissez et nettoyez votre site d'injection

- Choisissez un site d'injection sur la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras (voir les zones colorées sur la figure D).

- Si vous avez du mal à atteindre certaines zones, demandez à un(e) soignant(e) qui a été formé(e) de vous aider.

⚠ N'injectez pas dans une zone du corps où la peau est irritée, rouge, meurtrie, tatouée, infectée ou marquée de cicatrices.

⚠ N'injectez pas directement dans le nombril.

- Nettoyez la peau avec une lingette alcoolisée.

⚠ Ne touchez ou ne soufflez **pas** sur cette zone avant d'administrer votre injection.

- Laissez le site d'injection sécher par lui-même.

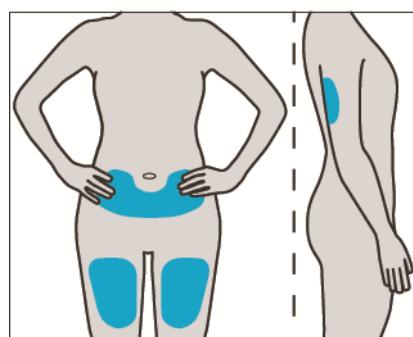


Figure D

même avant d'injecter votre dose.

Administration de votre injection

Étape 5 : Retirez le capuchon du stylo de Zinbryta

- a. Enlevez le capuchon hors du stylo et mettez-le de côté (voir figure E). Votre stylo est maintenant prêt pour l'injection.
- Attention ! Vous ne devez pas toucher, nettoyer ou manipuler la protège-aiguille. Vous pourriez vous piquer ou cela pourrait provoquer le verrouillage du stylo.**
- Ne replacez pas le capuchon du stylo, cela pourrait provoquer le verrouillage du stylo.**

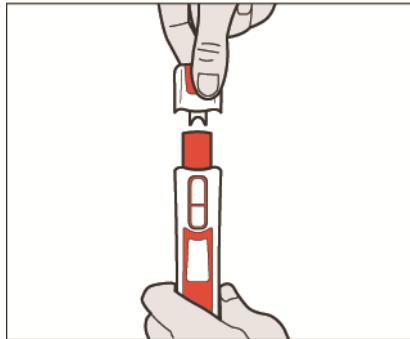


Figure E

Étape 6 : Administration de l'injection

- a. Placez le stylo au-dessus de votre site d'injection choisi. Vérifiez que vous pouvez voir les rayures vertes dans la fenêtre du statut de l'injection (voir figure F).
- Vous devez tenir le stylo à un angle de 90° au-dessus de votre site d'injection.

Remarque : ne posez pas le stylo sur le site d'injection avant d'être prêt(e) à injecter. Cela pourrait provoquer le verrouillage accidentel du stylo.

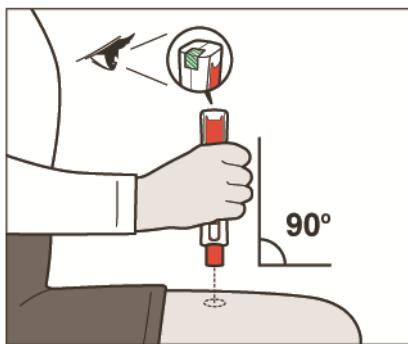


Figure F

- b. Appuyez fermement et maintenez le stylo pressé contre votre site d'injection. Vous entendrez un son de « clics » débuter. Il vous indique que le médicament est en train d'être injecté (voir figure G).

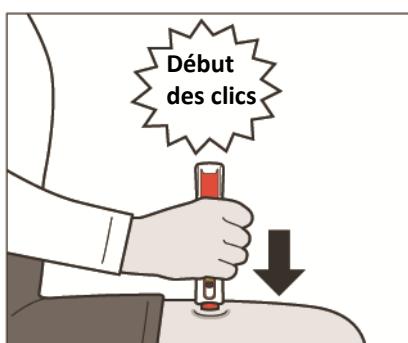


Figure G

- c. Continuez à maintenir le stylo pressé contre le site d'injection jusqu'à ce que les clics s'arrêtent (voir figure H).

⚠ Ne retirez pas le stylo du site d'injection avant que les clics s'arrêtent et que vous puissiez voir les coches vertes dans la fenêtre de statut de l'injection.

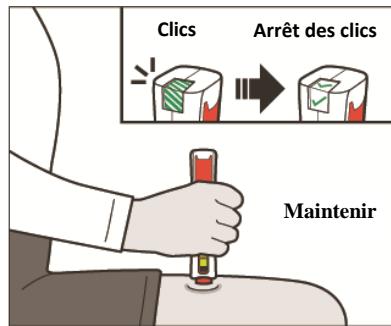


Figure H

⚠ Attention ! Si vous n'entendez pas les clics retentir ou si vous ne voyez pas les coches vertes dans la fenêtre du statut de l'injection après avoir essayé d'injecter, il est possible que le stylo se soit verrouillé et que vous n'ayez pas reçu votre injection. Vous devez alors contacter votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Étape 7 : Retirez le stylo de Zinbryta de votre site d'injection

- a. Lorsque les clics se sont arrêtés, retirez le stylo de votre site d'injection. La protection de l'aiguille s'étendra pour couvrir l'aiguille et se verrouillera (voir figure I).

- Si du sang apparaît au site d'injection, essuyez-le avec la compresse de gaze et appliquez un pansement adhésif ou du sparadrap.

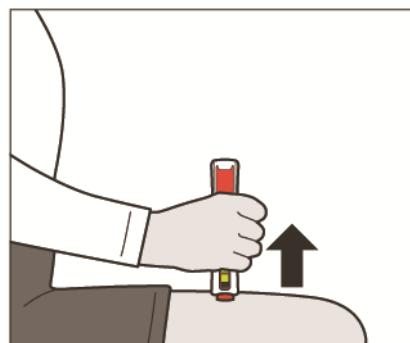


Figure I

Étape 8 : Vérifiez que vous avez reçu votre dose complète de Zinbryta

- a. Vérifiez la fenêtre du statut de l'injection. Vous devriez voir des coches vertes).
- b. Vérifiez la fenêtre de visualisation du médicament. Vous devriez voir un piston jaune.

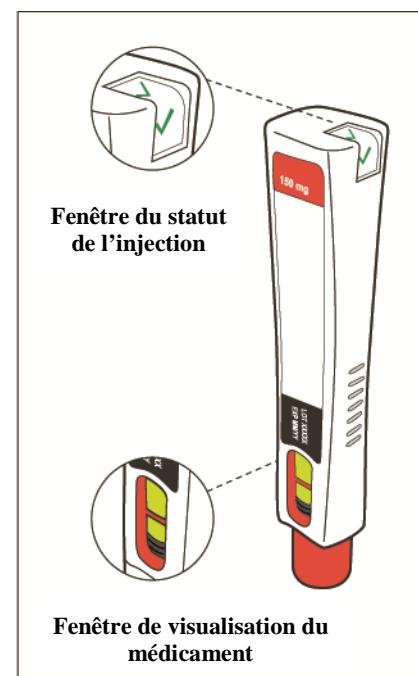


Figure J

Après votre injection

Après utilisation – Composants de votre stylo Zinbryta (voir figure K) :

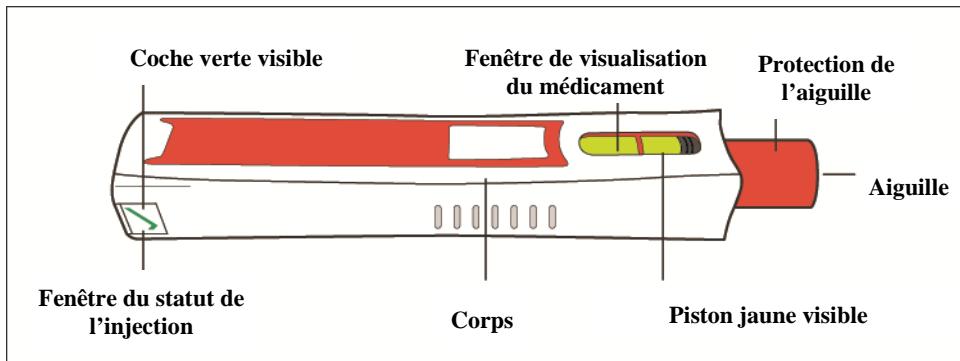


Figure K

Remarque : Une fois le stylo retiré du site d'injection, la protection de l'aiguille se verrouille afin d'empêcher une piqûre de l'aiguille. **Ne replacez pas le capuchon sur le stylo.**

Étape 9 : Destruction des stylos de Zinbryta usagés

- Consultez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère sur la bonne manière de détruire le stylo usagé.
⚠ Ne replacez pas le capuchon sur le stylo.

Étape 10 : Comment prendre soin de votre site d'injection

- Appliquez, si nécessaire, une compresse de gaze, un pansement adhésif ou un sparadrap sur le site d'injection.

Conservation

- La méthode de conservation recommandée est une réfrigération contrôlée à entre 2 °C et 8 °C dans l'emballage d'origine fermé à l'abri de la lumière.
- Zinbryta peut au besoin être conservé, dans l'emballage d'origine fermé, sans réfrigération à une température ne dépassant pas 30 °C pendant une durée maximale de 30 jours.
- ⚠ Ne replacez pas un stylo de Zinbryta dans le réfrigérateur après l'avoir laissé se réchauffer à température ambiante.
- ⚠ Ne le congelez ou ne l'exposez **jamais** à des températures élevées.
- **Gardez le stylo de Zinbryta et tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.**