

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Zinbryta 150 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Zinbryta 150 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 150 mg af daklízúmabi beta í 1 ml af stungulyfi, lausn.

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur áfyllta sprautu sem inniheldur 150 mg af daklízúmabi beta í 1 ml af stungulyfi, lausn.

Daklízúmab beta er framleitt í spendýrafrumulínu (NS0) með raðbrigða DNA-tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Litlaus eða fölgulur, tær eða örlítið ópallýsandi vökvi með pH-gildi 6.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zinbryta er ætlað til meðferðar á MS-sjúkdómi með bakslögum (RMS) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við a.m.k. tveimur sjúkdómstempandi lyfjum (DMT) og þegar frábending er fyrir meðferð með öllum öðrum sjúkdómstempandi lyfjum eða ekki hægt að nota þau af öðrum ástæðum (sjá kafla 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu af meðhöndlun MS-sjúkdóms.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Zinbryta er 150 mg sem dælt er undir húð einu sinni í mánuði.

Ef skammtur gleymist og minna en 2 vikur eru liðnar frá skammtinum sem gleymdist skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að dæla skammtinum sem gleymdist inn án tafar og halda sér síðan við upprunalegu mánaðarlegu skammtaáætlunina.

Ef skammtur gleymist og meira en 2 vikur eru liðnar frá skammtinum sem gleymdist skulu sjúklingar sleppa skammtinum sem gleymdist, bíða fram að næsta áætlaða skammti og halda sér síðan við upprunalegu mánaðarlegu skammtaáætlunina.

Aðeins má nota einn skammt í einu til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Takmörkuð reynsla er af notkun lyfins hjá sjúklingum yfir 55 ára í klínískum rannsóknum með daklízúmabi beta. Ekki hefur verið ákvarðað hvort svörun þessara sjúklinga sé frábrugðin svörun yngri sjúklinga.

Skert nýrnastarfsemi

Daklízúmab beta hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þar sem útskilnaður um nýru er ekki megin brotthvarfsleiðin er ekki talið nauðsynlegt að breyta skömmtum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Daklízúmab beta hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Ekki má nota Zinbryta hjá sjúklingum með undirliggjandi skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Zinbryta hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Zinbryta er ætlað til inndælingar undir húð.

Mælt er með því að sjúklingar fái þjálfun í réttri aðferð við að gefa sér lyfið undir húð með áfylltu sprautunni/áfyllta lyfjapennanum. Hefðbundnir staðir fyrir inndælingu undir húð eru læri, kviður og aftanverður upphandleggur.

Zinbryta kemur með áfastri nál. Áfylltar sprautur/áfylltir lyfjapennar eru einnota og þeim skal fargað eftir notkun.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Þegar Zinbryta hefur verið tekið úr kæli skal leyfa því að hitna að stofuhita (20°C-30°C) (í u.þ.b. 30 mínútur) áður en það er gefið. Ekki má nota hitagjafa á borð við heitt vatn til að hita Zinbryta.

Ekki má nota lyfið ef:

- sprautan/lyfjapenninn er sprunginn eða brotinn
- lausnin er skýjuð eða hægt er að sjá agnir fljótandi í henni
- einhver annar litur er á lausninni en litlaus eða fölgulur
- penninn hefur dottið eða er sýnilega skemmdur.

4.3 Frábendingar

Zinbryta er ekki ætlað sjúklingum með sögu um alvarlegt ofnæmi (t.d. bráðaofnæmi eða bráðaofnæmisviðbrögð) fyrir daklízúmabi á hvaða formi sem er eða einhverju hjálparefnanna í Zinbryta (sjá kafla 6.1).

Undirliggjandi lifrarsjúkdómur eða skert lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4).

4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lifrarskaði

Vegna hættu á lifrarskaða eru takmarkanir á notkun Zinbryta (sjá kafla 4.1).

Alvarlegar lifrarskemmdir, þ.m.t. hækkanir á transamínösum í sermi, þanvæn tilvik sjálfsnæmislifrarbólgu og svæsin lifrabilun hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Zinbryta (sjá kafla 4.8). Tilvik komu fram fljótlega eftir upphaf meðferðar og einnig hjá sjúklingum sem höfðu fengið endurteknar meðferðarlotur og líka nokkrum mánuðum eftir að meðferð var hætt.

Áður en meðferð með Zinbryta er hafin skal afla upplýsinga um magn transamínasa (ALT og AST) og heildargallrauða í sermi og sjúklingar skulu skimaðir fyrir lifrabólgu B (HBV) og C (HCV). Ekki er mælt með að hefja meðferð hjá sjúklingum með ALT eða AST ≥ 2 sinnum eðlileg efri mörk (ULN) og undirliggjandi skerðing á lifrarstarfsemi er frábending fyrir notkun lyfsins (sjá kafla 4.3). Hjá sjúklingum sem mælast jákvæðir fyrir sýkingu af völdum HBV eða HCV er mælt með samráði við lækni með sérþekkingu í meðferð við HBV eða HCV. Ekki er ráðlagt að hefja meðferð hjá sjúklingum með sögu um samhliða sjálfsnæmissjúkdóma aðra en MS-sjúkdóminn.

Hafa skal a.m.k. mánaðarlegt eftirlit með magni transamínasa og heildargallrauða í sermi sjúklings, fyrir hverja lyfjagjöf, eins nálægt henni og mögulegt er og oftast samkvæmt klínískum þörfum meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir síðasta skammt af Zinbryta. Mælt er með því að stöðva meðferð hjá sjúklingum með ALT eða AST > 3 sinnum eðlileg efri mörk, óháð gallrauðamagni.

Upplýsa skal sjúklinga um hættuna á lifrarskaða, þörf fyrir reglulegt eftirlit og vara þá við einkennum sem benda til skertrar lifrarstarfsemi. Ef sjúklingur fær einkenni sem benda til skertrar lifrarstarfsemi (t.d. óútskýrða ógleði, uppköst, kviðverk, þreytu, lystarleysi eða gulu og/eða dökkliða þvag) er ráðlagt að mæla strax transamínasa í sermi, hætta meðferð með Zinbryta eins og við á og vísa sjúklingnum strax til lifrarsérfræðings.

Íhuga skal að hætta meðferð ef fullnægjandi svörun hefur ekki náðst eða ef sjúklingar fylgja ekki kröfum um áætlað eftirlit með lifrarstarfsemi.

Gæta skal varúðar við gjöf lyfja sem vitað er að hafa eitruverkanir á lifur, þ.m.t. lyfja sem ekki eru lyfseðilsskyld og náttúrulyfja, samhliða Zinbryta (sjá kafla 4.5).

Í kaflanum hér að neðan, „Uppfræðsla og leiðsögn“, er að finna Leiðbeiningar um áhættustjórnun varðandi lifrarskaða fyrir lækna og upplýsingar um sjúklingakort sem ráðlagt er að nota með þessu lyfi.

Uppfræðsla og leiðsögn

Allir læknar sem hyggjast ávísa Zinbryta verða að gæta þess að kunna góð skil á Leiðbeiningum um áhættustjórnun varðandi lifrarskaða fyrir lækna.

Læknirinn skal ræða hættuna á lifrarskemmdum við sjúklinga og afhenda þeim sjúklingakort.

Kortið upplýsir sjúklinga um hættuna á alvarlegum lifrarskemmdum og hugsanleg einkenni, svo að þeir séu meðvitaðir um aðstæður þar sem þeir ættu tafarlaust að hafa samband við heilbrigðisstarfsmann. Að auki útskýrir kortið þörfina fyrir eftirlit með lifrarstarfsemi og fræðir sjúklinginn um mikilvægi þess að mæta í mánaðarlegar blóðprufur.

Húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um húðviðbrögð, sum alvarleg (t.d. flögnunarútbrot eða húðbólgu, eitrunarútbrot í húð), við meðferð með Zinbryta. Húðviðbrögð ganga yfirleitt til baka við hefðbundna meðferð, þ.m.t. meðferð með útvortis sterum eða barksterum. Ef sjúklingur fær dreifð eða mjög bólgin útbrot getur verið nauðsynlegt að vísa honum á húðsjúkdómalækni og stöðva meðferð með Zinbryta (sjá kafla 4.8).

Þunglyndi

Gæta skal varúðar við gjöf Zinbryta hjá sjúklingum með þunglyndi eða fyrri sögu um þunglyndi. Ráðleggja ber sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Zinbryta að tilkynna læknum er ávísaði lyfinu tafarlaust um nýtt eða versnandi þunglyndi og/eða sjálfvígshugleiðingar. Ef sjúklingur fær alvarlegt þunglyndi og/eða sjálfsvígshugleiðingar skal íhuga að hætta meðferð með Zinbryta (sjá kafla 4.8).

Sýkingar

Tilkynnt hefur verið um sýkingar, sumar alvarlegar (t.d. lungnabólgu og berkjubólgu), við meðferð með Zinbryta. Ef alvarleg sýking kemur fram getur verið nauðsynlegt að fresta meðferð með Zinbryta þar til sýkingin hefur gengið til baka.

Tilkynnt hefur verið um berklasýkingar hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með Zinbryta. Skima skal sjúklinga sem áður hafa fengið berkla eða sem búa á svæðum þar sem berklar eru landlægir fyrir virkum berklum áður en meðferð hefst og fylgjast með þeim meðan á meðferð stendur.

Hjá sjúklingum með alvarlega virka sýkingu skal íhuga að seinka upphafi meðferðar með Zinbryta (sjá kafla 4.8).

Zinbryta hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með ónæmisbresti.

Sjálfnæmisrauðalosblóðleysi

Greint hefur verið frá sjálfnæmisrauðalosblóðleysi hjá sjúklingum sem fengu Zinbryta sem gekk til baka með hefðbundinni meðferð og stöðvun meðferðar með Zinbryta.

Ef sjúklingur fær einkenni sjálfnæmisrauðalosblóðleysis (t.d. fólva, þreytu, dökkliða þvag, gulu, mæði) skal íhuga tilvísun til sérfræðings og stöðvun meðferðar með Zinbryta (sjá kafla 4.8).

Meltingarfæri

Tilkynnt hefur verið um ristilbólgu við meðferð með Zinbryta. Ristilbólgan gekk til baka þegar meðferð með Zinbryta var hætt og við hefðbundna meðferð. Ráðlagt er að vísa sjúklingum sem fá einkenni ristilbólgu (t.d. kviðverki, hita, langvarandi niðurgang) til sérfræðings (sjá kafla 4.8).

Eitilfrumnafæð

Eitilfrumnafæð sem fram kom í klínískum rannsóknum með Zinbryta reyndist yfirleitt væg eða miðlungsmikil ($\geq 500/\text{mm}^3$). Viðvarandi alvarleg eitilfrumnafæð ($< 500/\text{mm}^3$) kom ekki fram í klínískum rannsóknum með Zinbryta. Engu að síður er ráðlagt að mæla heildarblóðkornafjölda á 3 mánaða fresti sem öryggisráðstöfun.

Hættan á ágengri fjöhlreiðra innlyksuheilabólgu (PML) í tengslum við meðferð með Zinbryta hefur ekki verið staðfest.

Til athugunar varðandi hjálparefni

Þetta lyf inniheldur 0,14 mmól af natríum í hverjum skammti. Það er því í raun „natríumfrítt“ og það má nota af sjúklingum á natríumskertu matarræði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki er gert ráð fyrir að Zinbryta gangist undir umbrot í lifur fyrir tilstilli lifrarensíma eða brotthvarf um nýru. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um samhliðanotkun Zinbryta og einkennameðferða við MS-sjúkdómi.

Lifrarskaði

Tilkynnt hefur verið um lifrarskemmdir hjá sjúklingum sem taka Zinbryta með öðrum lyfjum sem hafa eiturvekanir á lifur, þrátt fyrir að vægi þessara lyfja sé óljóst. Gæta skal varúðar við gjöf lyfja sem vitað er að hafa eiturvekanir á lifur, þ.m.t. lyfja sem ekki eru lyfseðilsskyld og náttúrulefja, samhliða Zinbryta (sjá kafla 4.4).

Bólusetningar

Öryggi bólusetningar með lifandi bóluefnum meðan á meðferð með Zinbryta stendur hefur ekki verið rannsakað. Bólusetning með lifandi bóluefnum er ekki æskileg meðan á meðferð stendur og í allt að 4 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Í klínískri rannsókn fengu sjúklingar ($n=90$) á langtíameðferð með Zinbryta viðeigandi ónæmissvörun við deyddu, þrígildu, árstíðabundnu influensubóluefni. Umfang ónæmissvörunarinnar við árstíðabundna influensubóluefninu og hlutfall sjúklinga með mótefnamyndun og mótefnavörn voru í samræmi við það sem sést hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum. Sjúklingar á Zinbryta mega fá bóluefni sem ekki eru lifandi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Zinbryta á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Þungaðar konur eiga ekki að nota Zinbryta nema hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um eiturefnafræði hjá mjólkandi krabbaloðöpum (cynomolgus öpum) sýna að daklízúmab beta skilst út í brjóstamjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3). Ekki er þekkt hvort Zinbryta skilst út í brjóstamjólk hjá konum. Þrátt fyrir að manna IgG skiljist út í brjóstamjólk, benda útgefin gögn til þess að mótefni í brjóstamjólk berist ekki í verulegu magni í blóðrás nýbura og ungbarna. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Ef kona óskar þess að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Zinbryta stendur, þarf að veita og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi karldýra né kvendýra samkvæmt frjósemissuðlum komu fram í dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3). Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Zinbryta á frjósemi manna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zinbryta hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í samanburðarrannsókninni með lyfleysu (SELECT-rannsókninni) fengu 417 sjúklingar Zinbryta (150 mg, n=208; 300 mg, n=209; á 4 vikna fresti) í allt að 1 ár. Í samanburðarrannsókninni með virku samanburðarlyfi (DECIDE-rannsókninni) fengu 919 sjúklingar Zinbryta (150 mg á 4 vikna fresti) og 922 sjúklingar fengu interferón beta-1a í vöðva (30 míkrogrömm vikulega) í a.m.k. 2 ár og allt að 3 ár.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um og leiddu til þess að hætta varð meðferð hjá sjúklingum sem fengu Zinbryta voru viðbrögð frá lifur, m.a. hækkun á transamínösum í sermi (5%) og viðbrögð í húð (4%) (sjá kafla 4.4).

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um við notkun Zinbryta voru útbrot, hækkun á alanín amínótransferasa (ALT), þunglyndi, nefkoksþólga, sýkingar í efri hluta öndunarveg, influensa, verkir í koki og eitlastækkun.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar eru skráðar undir MedDRA-heitum samkvæmt MedDRA-flokkun eftir líffærum, eftir tíðni og nýgengi. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni aukaverkana hér á eftir er skilgreind samkvæmt eftirfarandi flokkun:

- Mjög algengar ($\geq 1/10$)
- Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
- Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
- Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)
- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Tafla 1: Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun Zinbryta 150mg

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegart†	Mjög algengar
	Nefkoksbólga†	Mjög algengar
	Lungnabólga	Algengar
	Sýking í öndunarvegi	Algengar
	Berkjubólga	Algengar
	Veirusýking	Algengar
	Inflúensa†	Algengar
	Barkakýlisbólga	Algengar
	Hálsbólga†	Algengar
	Kokbólga	Algengar
	Hárslíðursbólga	Algengar
	Nefslímubólga*	Algengar
Blóð og eitlar	Eitlastækkun†	Algengar
	Eitilbólga	Algengar
	Blóðleysi*	Algengar
	Sjálfnæmisrauðalosblóðleysi	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Sarklíki	Sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Þunglyndi*	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Verkur í munni og koki†	Algengar
Meltingarfæri	Niðurgangur	Algengar
	Ristilbólga	Algengar
Húð og undirhúð	Húðbólga	Algengar
	Ofnæmishúðbólga	Algengar
	Exem†	Algengar
	Sóri	Algengar
	Flösu húðbólga (seborrhoeic dermatitis) †	Algengar
	Húðflögnun	Algengar
	Útbrot*†	Algengar
	Dröfnuörðuútbrot	Algengar
	Þrymlabólur†	Algengar
	Roðapöt	Algengar
	Kláði	Algengar
	Húðþurrkur	Algengar
	Flögnunarútbrot	Sjaldgæfar
	Eitrunarhúðútbrot	Sjaldgæfar
	Helluexem (eczema nummular)	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti*	Algengar
Lifur og gall	Hækkun á transamínasa	Mjög algengar
	Sjálfsnæmislifrabólga	Sjaldgæfar
	Svæsin lifrabólga	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður	Óeðlileg lifrarpróf	Mjög algengar
	Eitilfrumufækkun	Algengar

*Komu fram með $\geq 2\%$ hærri tíðni en með lyfleysu

†Komu fram með $\geq 2\%$ hærri tíðni en með interferón beta-1a (í vöðva)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lifrarskaði

Alvarlegar lifrarskemmdir, þ.m.t. banvæn tilvik sjálfsmislifrabólgu og svæsin lifrabilun, hafa komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Zinbryta. Alvarlegar aukaverkanir, þar á meðal sjálfsmislifrabólga, lifrabólga og gula, komu fram hjá 1,7% sjúklinga í klínískum rannsóknum.

Í klínískum rannsóknum hækkuðu gildi transamínasa í sermi hvenær sem er meðan á meðferð stóð og í allt að 6 mánuði eftir síðasta skammt af Zinbryta. Hjá flestum sjúklingum voru hækkarnir vægar og undir eða allt að 3 x ULN og gengu til baka af sjálfu sér. Í klínískum rannsóknum var oftast tilkynnt um aukna tíðni hækkana á ALT eða AST hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Zinbryta samanborið við lyfleysu eða interferón beta-1a (í vöðva). Tíðni meðferðarloka vegna lifrarraskana tengdum lyfinu var 5% hjá sjúklingum sem fengu Zinbryta og 4% hjá þeim sem fengu interferón beta-1a (í vöðva).

Tafla 2. Uppsöfnuð tilvik hámarks ALT eða AST hækkunar (byggt á rannsóknarstofugögnum) sem komu fram í klínískum rannsóknum

	Daklízumab 150 mg (N=1943)	Interferón beta-1a (N=922)	Lyfleysa (N=204)
Heildarútsætning (sjúklingaár)	7011	1884	210
$\geq 3 \times \text{ULN}$	13,6%	8,5%	3,4%
$> 5 \times \text{ULN}$	9,0%	3,4%	0,5%
$> 10 \times \text{ULN}$	4,3%	1,3%	0,0%
$> 20 \times \text{ULN}$	1,4%	0,4%	0,0%
AST eða ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ OG heildargallrauði $\geq 2 \times \text{ULN}$	0,77%	0,1%	0,5%

Húðviðbrögð

Í klínískum rannsóknum jók Zinbryta tíðni húðviðbragða [18% á móti 13% (lyfleysa), 37% á móti 19% (interferón beta-1a (í vöðva))] og alvarlegra húðviðbragða [<1% á móti 0% (lyfleysa), 2% á móti <1% (interferón beta-1a (í vöðva))] samanborið við lyfleysu og interferón beta-1a (í vöðva).

Algengustu húðviðbrögðin voru útbrot, húðbólga og exem. Meirihluti sjúklinganna fékk húðviðbrögð sem voru væg eða miðlungsalvarleg. Meðferð var hætt vegna húðviðbragða hjá 4% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Zinbryta.

Þunglyndi

Í klínískum rannsóknum jók Zinbryta tíðni þunglyndis [5% á móti 1% (lyfleysa), 8% á móti 6% (interferón beta-1a (í vöðva))], tíðni alvarlegra þunglyndisviðbragða var <1% við meðferð með Zinbryta.

Sýkingar

Í klínískum rannsóknum jók Zinbryta tíðni sýkinga [50% á móti 44% (lyfleysa), 65% á móti 57% (interferón beta-1a (í vöðva))] og alvarlegra sýkinga [3% á móti 0% (lyfleysa), 4% á móti 2% (interferón beta-1a (í vöðva))] samanborið við lyfleysu og interferón beta-1a (í vöðva). Algengustu tegundir sýkinga voru sýkingar í efri hluta öndunarvegna og veirusýkingar. Miðgildi tímalengdar var svipað milli meðferðarhópa. Tíðni sýkinga og alvarlegra sýkinga jókst ekki með tímanum. Meirihluti sjúklinga með sýkingar hélt áfram meðferð með Zinbryta. Hlutfall þeirra sem hættu meðferð með Zinbryta vegna sýkingar var <1%.

Sjálfnæmisrauðalosblóðleysi

Tilkynnt var um sjálfnæmisrauðalosblóðleysi hjá <1% sjúklingum sem fengu Zinbryta í klínískum rannsóknum.

Meltingarfæri

Tilkynnt var um aukna tíðni alvarlegrar ristilbólgu (<1%) hjá sjúklingum sem fengu Zinbryta í klínískum rannsóknum.

Eitlastækkun

Í klínískum rannsóknum jók Zinbryta tíðni eitlastækkana sem gátu komið fram hvenær sem er á meðferðartímanum. Meðferð var hætt vegna eitlastækkana hjá <1% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Zinbryta. Meirihluti sjúklinga með eitlastækkana hélt áfram meðferð með Zinbryta og meirihluti tilvika gekk til baka á innan við 3 mánuðum.

Ónæmingargeta

Í DECIDE rannsókninni (sjá kafla 5.1) var mótefnamyndun gegn lyfinu (daklízúmabi beta) mæld hjá sjúklingum í 4. viku og á u.þ.b. 3 mánaða fresti eftir það. Meðferðartengd mótefni gegn lyfinu komu fram hjá 19% (175/913) sjúklinga í rannsókninni og hlutleysandi mótefni komu fram hjá 8% (71/913) sjúklinga í rannsókninni. Meirihluti meðferðartengdrar mótefnasvörunar gegn lyfinu var skammvinnur (12% [110/913]) og eftirstandandi minnihluti (7% [65/913]) var viðvarandi. Hjá þeim sjúklingum sem hægt var að meta reyndist meirihluti meðferðartengdrar hlutleysandi mótefnasvörunar vera skammvinnur (6% [56 af 913]) og 2% sjúklinga (15 af 913) höfðu viðvarandi svörun. Meðferðartengd mótefnasvörun gegn lyfinu og hlutleysandi mótefnasvörun komu aðallega fram á fyrsta ári meðferðar og tíðni þeirra lækkaði með áframhaldandi meðferð með Zinbryta.

Hjá sjúklingum með hlutleysandi mótefni jókst úthreinsun daklízúmabs beta að meðaltali um 19% (sjá kafla 5.2). Engin augljós fylgni var á milli meðferðartengdar mótefnasvörunar gegn lyfinu og hlutleysandi mótefnasvörunar og þróunar klínískra viðbragða, aukaverkana eða lyfhrifa daklízúmabs beta.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinusamkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Reynsla af ofskömmtnun er takmörkuð. Öryggi skammta stærri en 300 mg sem gefnir eru undir húð og 400 mg sem gefnir eru í bláæð hefur ekki verið metið. Skammtar af þessari stærð þoldust vel án vísbendinga um bráða eitrun. Gert er ráð fyrir að hugsanlegar aukaverkanir við hærri skammta séu í samræmi við upplýsingar um öryggi daklízúmabs beta hjá MS-sjúklingum.

Meðferð

Í tilviki ofskömmtnunar kunna sjúklingar að þurfa á læknishjálp að halda og veita skal viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, interleukínhemlar, ATC-flokkur: L04AC01

Verkunarháttur

Daklízúmab beta er mannaðlagað einstofna IgG1 mótefni sem binst við CD25 (IL-2R α) og kemur í veg fyrir bindingu IL-2 við CD25. Daklízúmab beta hefur mótunaráhrif á boðmiðlun IL-2 með því að blokka CD25-háð boð frá IL-2 viðtaka með mikla sækni, sem leiðir til þess að meira IL-2 er tiltækt til að bindast við og miðla boðum frá IL-2 viðtaka með miðlungsmikla sækni. Helstu áhrif þessara mótunaráhrifa á IL-2 boðferlið sem geta hugsanlega tengst lækningaverkun daklízúmabs beta við MS-sjúkdómnum er m.a. sértæk hömlun á svörun virkjaðra T-frumna og fjölgun á ónæmisstýrandi

CD56^{bright} náttúrulegum drápsfrumum (NK), sem sýnt hefur verið fram á að draga sértækt úr fjölda virkjaðra T-frumna. Talið er að þessi ónæmisstýrandi áhrif daktízímabs beta dragi saman úr sjúklegu ástandi miðtaugakerfisins í MS-sjúkdómi og dragi þar með úr tíðni bakslaga og framvindu fötlunar.

Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum voru lyfhrif Zinbryta 150 mg sem gefið var undir húð á 4 vikna fresti í samræmi við mótunaráhrif á boðmiðlun IL-2 eins og sést af hraðri og viðvarandi metnun CD25 viðtaka á T-frumum í blóðrás og viðvarandi u.þ.b. 2-faldri aukningu á IL-2 í sermi. Að auki kom í ljós fjölgun á CD56^{bright} NK-frumum og fækkun á T-stjórnfrumum (skilgreindar sem CD4⁺CD127^{low}FoxP3⁺ T-frumur) innan 2 vikna eftir fyrsta skammtinn, með viðvarandi 5-faldri fjölgun á CD56^{bright} NK-frumum frá upphaflegu gildi og u.þ.b. 60% fækkun á T-stjórnfrumum á meðferðartímabilinu, sem náði aftur upphaflegu gildi u.þ.b. 20-24 vikum eftir síðasta skammtinn. Meðan á Zinbryta meðferðinni stóð hélst meðalfrumufjöldi fyrir helstu frumutegundir ónæmiskerfisins (T-, B-, og NK-frumur) innan eðlilegra marka, eítelfrumum og T- og B-frumum fækkaði að meðaltali um $\leq 10\%$ frá upphaflegu gildi á fyrsta ári meðferðar. Heildarfjöldi eítelfrumna náði aftur upphaflegu gildi u.þ.b. 8-12 vikum eftir síðasta skammtinn af Zinbryta (150 mg). Heildarfjöldi eítelfrumna varð minni en $0,8 \times 10^9$ frumur/l (2. stig samkvæmt Common Terminology Criteria for Adverse Events – [CTCAE], við a.m.k. eina talningu) hjá 4% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 5% sjúklinga sem fengu Zinbryta í SELECT rannsókninni og 9% sjúklinga sem fengu interferón beta-1a (í vöðva) og 8% sjúklinga sem fengu Zinbryta í DECIDE rannsókninni. Heildarfjöldi NK-frumna jókst u.þ.b. 1,5-falt vegna breytinganna á CD56^{bright} NK-frumunum.

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun Zinbryta í tveimur rannsóknum (SELECT og DECIDE) hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með bakslögum. SELECT rannsóknin var tvíblind, slembiröðuð rannsókn með samanburði við lyfleysu, þar sem sjúklingar fengu Zinbryta 150 mg (n=208) eða 300 mg (n=209) eða lyfleysu (n=204) á 4 vikna fresti í 52 vikur. DECIDE rannsóknin var tvíblind, slembiröðuð rannsókn á samhliða hópum með samanburði við virkt lyf, þar sem sjúklingar fengu Zinbryta 150 mg á 4 vikna fresti (n=919) eða interferón beta-1a (í vöðva) 30 míkrogrömm vikulega (n = 922), að lágmarki í 2 og að hámarki í 3 ár (96 til 144 vikur). Skipulag rannsókna og upphafleg gildi eru sýnd í töflu 3.

Tafla 3: Skipulag og upphafleg gildi SELECT rannsóknarinnar og DECIDE rannsóknarinnar.

Heiti rannsóknar	SELECT	DECIDE
Rannsóknarsnið		
Meðferð	52 vikur	96 til 144 vikur
Sjúkdómssaga	Sjúklingar með MS-sjúkdóm með bakslögum, a.m.k. 1 bakslag (klínískt og/eða greint með segulómun) á árinu fyrir slembiröðun og með EDSS-stig á milli 0 og 5,0. Í DECIDE var gerð krafa um a.m.k. 2 bakslög (annað þeirra klínískt bakslag) á síðustu 3 árum.	
Upphafleg gildi		
Meðalaldur (ár)	35,7	36,3
Meðalgildi tímalengdar sjúkdóms (ár)	4,1	4,2

Meðalfjöldi bakslaga síðustu 12 mánuði fyrir upphaf rannsóknarinnar	1,4	1,6
Miðgildi EDSS-stiga	2,5	2,0
Hlutfall sjúklinga með EDSS $\geq 3,5$	36%	30%
Hlutfall sjúklinga með ≥ 1 meinsemd sem hleður upp gadólíníum (Gd-enhancing) (meðaltal)	44% (1,8)	46% (2,1)
Hlutfall sjúklinga með ≥ 2 bakslög á árinu fyrir upphaf rannsóknarinnar	31%	46%
Hlutfall sjúklinga sem hafði áður notað sjúkdómstemplandi lyf (DMT) (%)	20%	41%

Niðurstöður SELECT rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 4. Meðferð með Zinbryta 150 mg á 4 vikna fresti dró marktækt úr árlegri tíðni bakslaga (ARR) og hættu á bakslagi samanborið við lyfleysu. Að auki voru tölfræðilega marktæk áhrif á staðfesta framvindu fötlunar eftir 24 vikur hjá sjúklingum sem fengu Zinbryta með hættuflutfallið 0,24 [95% CI: 0,09, 0,63]. 300 mg skammturinn veitti ekki frekari ávinning fram yfir 150 mg skammtinn.

Tafla 4: Klínískar niðurstöður og niðurstöður úr segulómun í SELECT rannsókninni (í viku 52)

	Lyfleysa	Zinbryta 150 mg	p-gildi
Klínískar mælibreytur			
Fjöldi sjúklinga	196	201	
Árleg tíðni bakslaga	0,458	0,211	
Hlutfallstíðni [95% CI]		0,461 [0,318, 0,668]	p<0,0001
Hlutfall sjúklinga án bakslaga	64%	81%	
Áhættuhlutfall* [95% CI]		0,45 [0,30, 0,67]	p<0,0001
Hlutfall með staðfesta framvindu fötlunar eftir 24 vikur	11%	2,6%	
Áhættuhlutfall [95% CI]		0,24 [0,09, 0,63]	p=0,0037
Hlutfall með staðfesta framvindu fötlunar eftir 12 vikur	13%	6%	
Áhættuhlutfall [95% CI]		0,43 [0,21, 0,88]	p=0,0211
Meðalbreyting á stigum á MSIS-29 líkamsfærnikvarðanum	3,0 stiga versnun	1,0 stigs bati	p=0,0008
Mælibreytur í segulómun[#]			
Meðalfjöldi nýrra eða nýlega stækkaðra segulskærra T2- meinsemda	8,13	2,4	
Hlutfall meðalfjölda meinskemmda [95% CI]		0,30 [0,22, 0,40]	p<0,0001
Meðalfjöldi nýrra T1-meinsemda sem hlaða upp gadólíníum frá 8. til 24. viku (í mánaðarlegri segulómun)	4,79	1,46	
Hlutfall meðalfjölda meinskemmda [95% CI]		0,31 [0,20, 0,48]	p<0,0001

*Áhættuhlutfall fyrir hættu á bakslagi

[#]Við greiningu með segulómun var notuð matshæf gagnapörun fyrir hverja mælibreytu; T1 meinsendir sem hlaða upp gadólíníum: þýði sem er gjörla fylgt eftir með segulómun

Tafla 5 og myndir 1-2 sýna niðurstöður DECIDE rannsóknarinnar. Zinbryta dró verulega úr árlegri tíðni bakslaga og hættu á bakslagi, samanborið við sjúklinga sem fengu interferón beta-1a (í vöðva). Að auki voru tölfræðilega marktæk áhrif á staðfesta framvindu fötlunar eftir 24 vikur hjá sjúklingum sem fengu Zinbryta með hættuflutfallið 0,73 [95% CI: 0,55, 0,98]. Í viku 96 hafði fjöldi nýrra eða nýlega stækkaðra T2-segulskærra meinsemda, fjöldi nýrra T1-meinsemda sem hlaða upp gadólíníum og meðalfjöldi nýrra T1-segulskærra meinsemda minnkað tölfræðilega marktækt hjá sjúklingum sem fengu Zinbryta. Að auki dró Zinbryta úr versnun með klíniska þýðingu á líkamlegum áhrifum MS að mati sjúklinganna sjálfra ($\geq 7,5$ stiga versnun frá upphaflegu gildi að viku 96 á MSIS-29 líkamsfærnikvarðanum) samanborið við interferón beta-1a (í vöðva).

Tafla 5: Klínískar niðurstöður og niðurstöður úr segulómun í DECIDE rannsókninni (96 til 144 vikur)
(Gildi vísa til niðurstaðna við 96 viku, nema annað sé tekið fram.)

	Interferón beta-1a (í vöðva) 30 míkrogrömm	Zinbryta 150 mg	p-gildi
Klínískar mælibreytur			
Fjöldi sjúklinga	922	919	
Árleg tíðni bakslaga*	0,393	0,216	
Hlutfallstíðni* [95% CI]		0,550 [0,469, 0,645]	p<0,0001
Hlutfall sjúklinga án bakslaga	59%	73%	
Áhættuhlutfall# * [95% CI]		0,59 [0,50, 0,69]	p<0,0001
Hlutfall með staðfesta framvindu fötlunar eftir 24 vikur	12%	9%	
Áhættuhlutfall* [95% CI]		0,73 [0,55, 0,98]	p=0,03
Hlutfall með staðfesta framvindu fötlunar eftir 12 vikur	14%	12%	
Áhættuhlutfall* [95% CI]		0,84 [0,66, 1,07]	p=0,16
Hlutfall sjúklinga með versnun sem hefur klíníska þýðingu (≥7,5 stig) á MSIS-29 líkamsfærnikvarðanum.	23%	19%	
Líkindahlutfall [95% CI]		0,76 [0,60, 0,95]	p=0,018
Mælibreytur í segulómun†			
Meðalfjöldi nýrra eða nýlega stækkaðra segulskærra T2- meinsenda	9,44	4,31	
Hlutfall meðalfjölda meinskemmda [95% CI]		0,46 [0,39, 0,53]	p<0,0001
Meðalfjöldi nýrra T1-meinsenda sem hlaða upp gadóliníum	1,0	0,4	p<0,0001
Líkindahlutfall [95% CI]		0,25 [0,20, 0,32]	
Meðalfjöldi seguldaufra T1- meinsenda	4,43	2,13	p<0,0001
Hlutfall meðalfjölda meinskemmda [95% CI]		0,48 [0,42, 0,55]	

*Tíðni og minnkun áhættu fyrir hverja mælibreytu eru reiknaðar á meðferðartímabilinu í allt að 144 vikur.

Áhættuhlutfall bakslaga.

†Við greiningu með segulómun var notuð matshæf gagnapörun fyrir hverja mælibreytu.

Greining á undirhópum í SELECT og DECIDE rannsóknunum sýndi fram á að áhrif Zinbryta samanborið við lyfleysu og interferón beta-1a (í vöðva) voru þau sömu í öllum undirflokkum sem skilgreindir voru samkvæmt lýðfræðilegum eiginleikum og eiginleikum MS-sjúkdómsins. Í greiningu

á undirhópum í DECIDE rannsókninni kom fram tölfræðilega marktæk minnkun á árlegri tíðni bakslaga og fjölda nýrra eða nýlega stækkaðra segulskærra T2-meinsemda hjá öllum undirhópum (skilgreindir samkvæmt kyni, aldri, fyrri sjúkdómstemprandi meðferð við MS-sjúkdómnum og virknistigi sjúkdómsins) samanborið við interferón beta-1a (í vöðva).

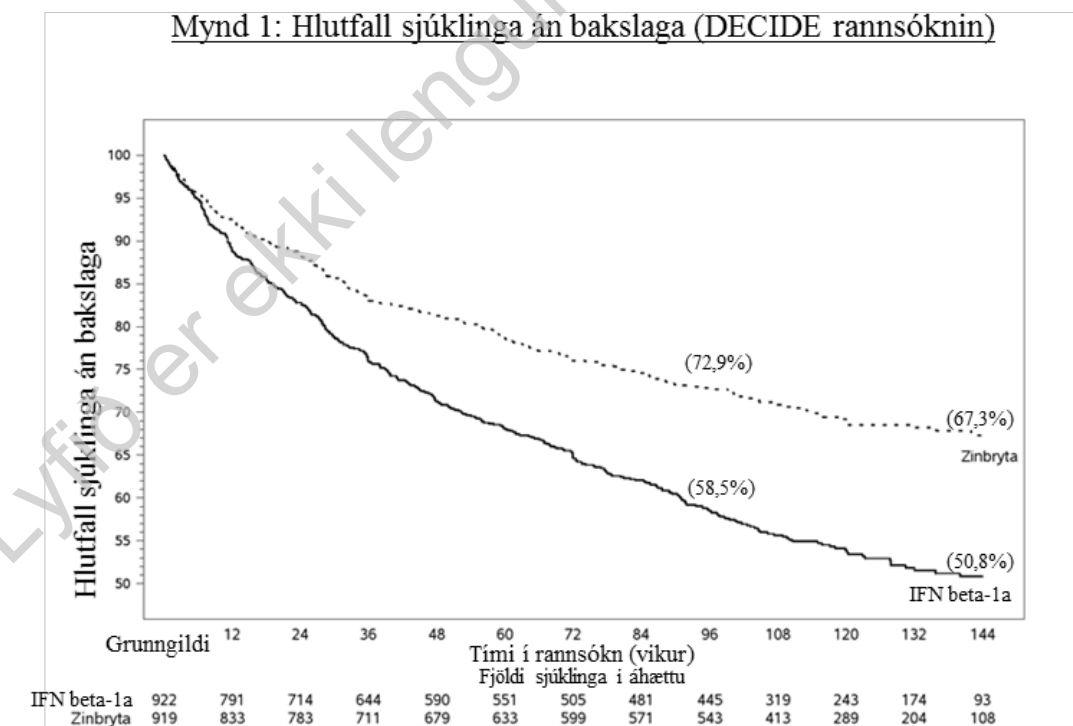
Þrátt fyrir að áhrif á framvindu fötlunar hafi aðallega sést hjá sjúklingum með EDSS < 3,5 sáust vísbendingar um verkun hjá sjúklingum með ágengan annars stigs MS-sjúkdóm (SPMS) samkvæmt skilgreiningu grunnástands EDSS $\geq 3,5$ og a.m.k. eitt af þessu þrennu: staðfesta 24 vikna versnun EDSS, $\geq 20\%$ lækkun á „Timed 25-foot Walk (T25FW) eða $\geq 20\%$ lækkun í „9-Hole Peg“ prófi (9-HPT).

Verkun hjá sjúklingum með mjög virkan sjúkdóm

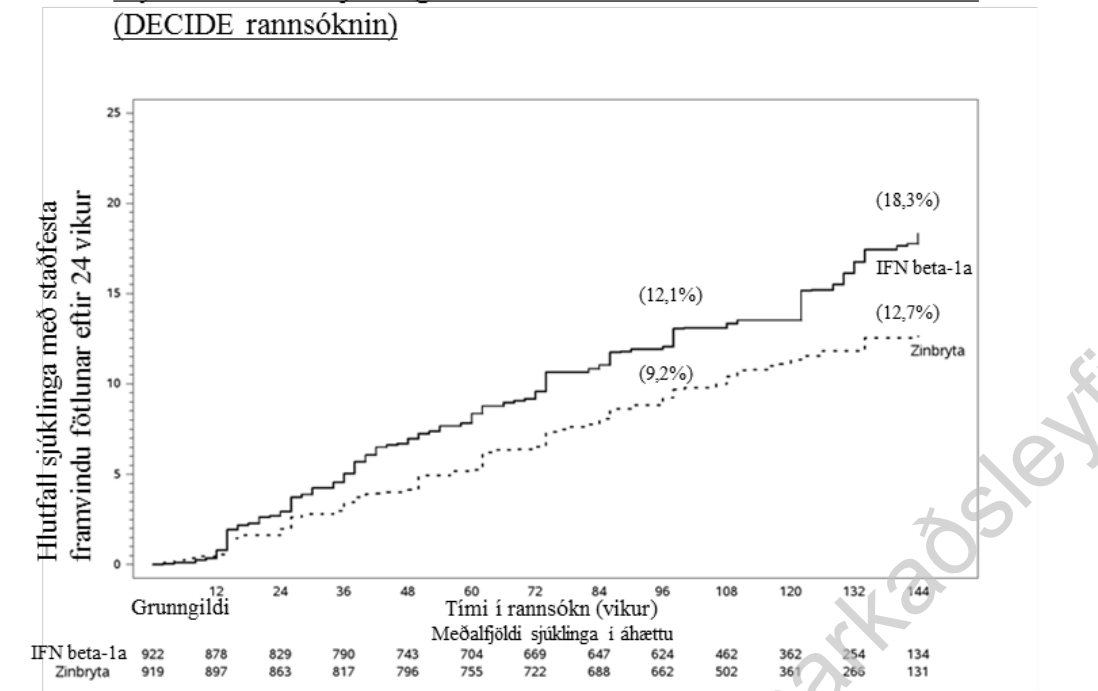
Mjög virkur sjúkdómur var skilgreindur sem hér segir:

- Sjúklingar með 2 eða fleiri bakslög á 1 ári og með 1 eða fleiri meinsemdir sem hlaða upp gadólíníum við segulómun á heila, eða
- Sjúklingar sem hafa ekki svarað heilli viðeigandi meðferðarlotu (í a.m.k. 1 ár) af fyrri sjúkdómstemprandi meðferð, hafa fengið að minnsta kosti 1 bakslag á undanengnu ári meðan á meðferð stóð og að minnsta kosti 9 segulskærar T2-meinsemdir við segulómun af höfði eða að minnsta kosti 1 meinsemd sem hleður upp gadólíníum, eða eru með óbreytta eða aukna tíðni bakslaga á síðasta ári samanborið við síðustu 2 ár þar á undan.

Klínískar niðurstöður úr DECIDE rannsókninni sýndu að meðferðaráhrif voru þau sömu í undirhóp sjúklinga með mjög virkan sjúkdóm. Í samanburði við interferón beta-1a í vöðva (n=440) leiddi Zinbryta (n=404) til minni árlegrar tíðni bakslaga (hlutfallstíðni 0,52 [95% CI: 0,42, 0,64], $p < 0,0001$), fjöldi nýrra eða nýlega stækkaðra segulskærra T2-meinsemda (hlutfall meðalfjölda meinskemmda 0,46 [95% CI: 0,37, 0,57], $p < 0,0001$) og 24 vikna staðfest framvinda fötlunar (áhættuhlutfall 0,60 [95% CI: 0,40, 0,89], $p=0,012$).



Mynd 2: Hlutfall sjúklinga með staðfesta framvindu fötlunar í viku 24 (DECIDE rannsóknin)



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Zinbryta hjá einum eða fleiri undirhópum barna á meðferð við MS-sjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörfum daklízúmabs beta er vel lýst með tveggja hólfa líkani með fyrsta stigs frásogi og brothvarfi.

Frásog

Eftir gjöf daklízúmabs beta undir húð var miðgildi tímans þar til hámarkspéttni í sermi var náð (T_{max}) á bilinu 5 til 7 dagar. Heildaraðgengi daklízúmabs beta 150 mg sem gefið var undir húð var u.þ.b. 90% samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum eftir lyfjagjöf undir húð og í bláæð í fleiri en einni rannsókn.

Dreifing

Eftir gjöf á daklízúmabi beta 150 mg undir húð á 4 vikna fresti náðist stöðug þéttni daklízúmabs beta í sermi eftir 4 skammtinn og uppsöfnun daklízúmabs beta var u.þ.b. 2,5-föld miðað við þéttni eftir stakan skammt. Við jafnvægi var hámarkspéttni í sermi (C_{max}) að meðaltali u.þ.b. 30 míkrogrömm/ml, lágmarkspéttni í sermi (C_{min}) að meðaltali u.þ.b. 15 míkrogrömm/ml og flatarmál undir þéttniferli yfir skammtabilið (AUC_{tau}) u.þ.b. 640 dag*míkrogrömm/ml, og var breytileiki milli sjúklinga (% CV) u.þ.b. 40%.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum í fleiri en einni rannsókn reyndist dreifingarrúmmál daklízúmabs beta við jafnvægi vera 6,34 l hjá sjúklingi með líkamspýngdina 68 kg (námundað miðgildi metinna sjúklinga). Þetta litla dreifingarrúmmál gefur til kynna að daklízúmab beta sé fyrst og fremst bundið við æða- og millivefjarýmin.

Umbrot

Umbrot daklízúmabs beta hafa ekki verið greind í smáatriðum. Sem einstofna IgG1 mótefni er gert ráð fyrir því að daklízúmab beta brotni niður í peptíð og aminosýrur á sama hátt og IgG sem líkaminn

framleiðir sjálfur. Ekki er gert ráð fyrir að daklízúmab beta sé umbrotið í lifur fyrir tilstilli lifrarensíma, svo sem CYP-ísóensíma (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Sem einstofna IgG1 mótefni er ekki gert ráð fyrir því að brotthvarf daklízúmabs beta verði um nýru.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í fleiri en einni rannsókn er úthreinsun daklízúmabs beta 0,212 l/dag og endanlegur helmingunartími u.þ.b. 21 dagur. Úthreinsun daklízúmabs beta hjá sjúklingum sem mynduðu hlutleysandi mótefni var að meðaltali 19% meiri (sjá kafla 4.8, Önæmingargeta).

Línulegt/ólínulegt samband

Í samræmi við niðurstöður úr einstökum rannsóknum benti þýðisgreining á lyfjahvörfum í fleiri en einni rannsókn til þess að útsetning daklízúmabs beta væri meiri en sem nemur réttu hlutfalli við skammtastærð á skammtabilinu 50 mg til 100 mg undir húð, en væri í réttu hlutfalli við skammtastærð á skammtabilinu 100 mg til 300 mg undir húð.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í rannsóknum þar sem MS-sjúklingum var gefið daklízúmab beta 150 mg og 300 mg undir húð á 4 vikna fresti, voru engin skýr tengsl milli útsetningar daklízúmabs beta og klínískra mælibreyta fyrir verkun (árlegrar tíðni bakslaga, T2-meinsemda og meinsemda sem hlaða upp gadólíni) eða áhugaverðra mælibreyta fyrir öryggi (alvarlegar sýkingar, miðlungi alvarlegar eða alvarlegar aukaverkanir á húð og gildi ASAT/ALAT >5 sinnum efri mörk eðlilegra gilda).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir voru gerðar til að meta lyfjahvörf daklízúmabs beta hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Ekki er gert ráð fyrir að brotthvarf daklízúmabs beta verði um nýru eða það sé umbrotið í lifur fyrir tilstilli lifrarensíma (sjá kafla 4.2).

Þyngd

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í fleiri en einni rannsókn var líkamsþyngd ástæðan fyrir minna en 40% af breytileika í úthreinsun daklízúmabs beta milli sjúklinga. Enginn munur á klínískri verkun eða öryggi sem skipti máli kom fram milli undirhópa MS-sjúklinga sem skilgreindir voru samkvæmt þyngdarfjórðungum (weight quartile) í DECIDE rannsókninni.

Aldur og kyn

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í fleiri en einni rannsókn eru lyfjahvörf daklízúmabs beta ekki breytileg eftir aldri (aldursbil: 18 til 66 ára; n=1670) eða kyni (n = 567 karlar og 1103 konur).

Kynþáttur

Enginn munur sást á lyfjahvörfum milli japanskra og hvítra heilbrigðra sjálfboðaliða.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar rannsóknir á öryggi voru gerðar á krabbaloðöpum (cynomolgus öpum) vegna tegundarsértækni daklízúmabs beta, sem binst eingöngu CD25 í mönnum eða primötum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engar rannsóknir hafa farið fram á krabbameinsvaldandi áhrifum daklízúmabs beta. Í tveimur 9 mánaða rannsóknum á öpum kom ekki fram neinn foræxlis- eða æxlisvefur.

Stökkbreyting

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á eiturvefnum á erfðafni.

Eituráhrif á æxlun

Daklízúmab beta hafði ekki áhrif á frjósemi hjá kvenkyns eða karlkyns krabbaloðöpum (flatarmál undir þéttiferli (AUC) hjá kvendýrum allt að 85 sinnum meira og hjá karldýrum allt að 100 sinnum meira en útsetning við klíniska skammta). Engin áhrif komu fram á fósturþroska og engar vísbendingar sáust um vansköpunarvaldandi áhrif. Daklízúmab beta hafði engin áhrif á þroska afkvæma um fæðingu og í allt að 6 mánuði eftir fæðingu. Útsetning (AUC) í þessum rannsóknum var á bilinu 55 til 140 sinnum það sem fram kemur við klíniska skammta. Daklízúmab beta greindist í mjólk hjá 11 af 14 mjólkandi öpum í þéttni sem var <0,122% af þéttni í sermi móður, engar aukaverkanir komu fram hjá afkvæmunum.

Eiturverkanir

Í tveimur 9 mánaða rannsóknum á krabbaloðöpum var daklízúmab beta gefið undir húð á tveggja vikna fresti í skömmtum sem námu 10-200 mg/kg.

Langvarandi gjöf daklízúmabs beta í öllum skömmtum jók tíðni húðbreytinga (miðað við það sem kom fram hjá viðmiðunardýrum). Þessar breytingar (þurrir, rauðir og upphleyptir flekkir á húð, samanborið við viðmiðunarhóp, sem við smásjárskoðun samsvaraði siggmeini/ofhrynningu (acanthosis/hyperkeratosis) og hægfara (sub-acute) eða langvarandi bólgu) voru yfirleitt vægar eða miðlungi slæmar, en eitt tilvik var metið sem alvarlegt.

Skammtaháð aukning á tíðni örtróðsþyrpinga (microglial aggregates) umfram upphafleg gildi kom fram í heila og mænu apa sem fengu meðferð með ≥ 35 mg/kg (AUC 27 sinnum herra en við klíniska skammta). Eftir batatímabil í allt að 12 vikur komu fram merki um viðsnúning. Tíðni eða alvarleiki örtróðsþyrpinga hjá öpum jókst ekki með aukinni skömmtunarlengd og þær tengdust ekki taugaskemmdum eða taugatengdum atferlisáhrifum. Lítill hluti örtróðsþyrpinga tengdist örblæðingum en þær höfðu engar augljósar starfrænar afleiðingar fyrir apana.

In vitro rannsóknir benda til þess að örtróðsþyrpingar myndist ekki vegna beinna áhrifa daklízúmabs beta á örtróðsfrumur en líklega má rekja þær til aukningar á staðbundnu aðgengi IL-2.

Klínískt mikilvægi örtróðsþyrpinga er óþekkt, en engin skaðleg áhrif á taugar, sem rekja má til þessara smásæju breytinga hafa komið fram hjá öpum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumsúkkínat
Súkkínatsýra
Natríumklóríð
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Zinbryta má geyma við stofuhita (allt að 30°C) í upprunalegum umbúðum í 30 daga.

Ekki má setja Zinbryta aftur í kæli eftir upphitun að stofuhita.

Ef Zinbryta hefur verið utan kælis í meira en samtals 30 daga eða ef ekki er vitað hversu lengi Zinbryta hefur verið við stofuhita skal því fargað.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sjá kafla 6.3 fyrir viðbótarupplýsingar um geymslu við stofuhita.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfyllt sprauta úr gleri (tegund 1) með gúmmítappa og hörðu, hitadeigu nálarhulstri, sem inniheldur 1 ml af lausn. 0,5 tommu nál af stærð 29 er föst við sprautuna.

Pakkningastærðir:

- Pakkningin sem inniheldur eina 150 mg áfyllta sprautu.
- 3 mánaða fjölpakkning sem inniheldur þrjár 150 mg áfylltar sprautur (3 kassar sem hver inniheldur 1 sprautu).

Áfyllta sprautan með Zinbryta er inni í fjaðurknúnum inndælingarpenna, Zinbryta lyfjapenna. Sprautan inni í lyfjapennanum er áfyllt sprauta úr gleri (tegund 1) með gúmmítappa og hörðu, hitadeigu nálarhulstri, sem inniheldur 1 ml af lausn. 0,5 tommu nál af stærð 29 er föst við sprautuna.

Pakkningastærðir:

- Pakkningin sem inniheldur einn 150 mg áfylltan lyfjapenna.
- 3 mánaða fjölpakkning sem inniheldur þrjá 150 mg áfyllta lyfjapenna (3 kassar sem hver inniheldur 1 lyfjapenna).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 01. júlí 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegs virks efnis:

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
BANDARÍKIN

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Leiðbeiningar um áhættustjórnun varðandi lifrarskaða fyrir lækna, sjúklingakort og staðfestingareyðublað

Áður en Zinbryta er sett á markað í hverju aðildarríki þarf markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi við yfirvöld viðkomandi lands um innihald og snið fræðsluáætlunar, þar á meðal miðil, dreifingu og aðra þætti áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir ávísendur í öllum aðildarríkjum ESB þar sem Zinbryta er markaðssett fái afhentan fræðslupakka, sem miðar að því að koma í veg fyrir og/eða draga úr hættu á alvarlegum lifrarskaða (hugsanlega lífshættulegum eða banvænum) og upplýsa sjúklinga um ófyrirsjáanleika þessara tilvika og inniheldur eftirfarandi þætti:

- Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) og fylgiseðill;
- Leiðbeiningar um áhættustjórnun varðandi lifrarskaða fyrir lækna;
- Sjúklingakort;
- Staðfestingareyðublað.

Leiðbeiningar um áhættustjórnun varðandi lifrarskaða fyrir lækna skulu upplýsa heilbrigðisstarfsmenn um:

- Ófyrirsjáanlega hættu á alvarlegum og hugsanlega banvænum lifrarskaða hvenær sem er meðan á meðferð stendur og allt að nokkrum mánuðum eftir síðasta skammt;
- Frábendingu hjá öllum sjúklingum með lifrarsjúkdóm eða skerta lifrarstarfsemi;
- Tilmæli um að hefja ekki meðferð hjá sjúklingum með sjálfsnæmissjúkdóma (aðra en MS-sjúkdóm);
- Þörfina á að skima fyrir lifrabólgu B og C fyrir upphaf meðferðar og að ráðleggja sjúklingum sem mælast jákvæðir fyrir HBV eða HCV sýkingu að hafa samráð við lækni með sérþekkingu á meðferð þessara sjúkdóma;
- Ráðleggingar um að hefja ekki meðferð með Zinbryta hjá sjúklingum með ALT eða AST ≥ 2 sinnum ULN og að hætta meðferð hjá sjúklingum með ALT eða AST > 3 sinnum ULN;
- Mikilvægi þess að fylgjast með lifrarstarfsemi (AST, ALT og heildargallrauða) a.m.k. mánaðarlega (eða oftar samkvæmt klínískum þörfum) fyrir hverja lyfjagjöf, eins nálægt henni og mögulegt er og í allt að sex mánuði eftir síðasta skammt;
- Meðhöndlun sjúklinga sem fá Zinbryta og eru með einkenni hugsanlegs lifrarskaða, þ.m.t. stöðvun meðferðar, hugsanlega viðbótarmeðferð og tafarlausa tilvísun til lifrarsérfræðings;
- Nauðsyn þess að gæta varúðar við samhliðanotkun annarra lyfja sem hafa eiturvekanir á lifur;
- Nauðsyn þess að afhenda sjúklingnum sjúklingakortið og staðfestingareyðublaðið, ræða efni þess áður en meðferð með Zinbryta er hafin, upplýsa sjúklinga um hættuna á lifrarskaða, þörf fyrir reglulegt eftirlit og einkenni sem benda til truflunar á lifrarstarfsemi;

Sjúklingakortið á að:

- vera hannað til að hjálpa læknum að koma upplýsingum á framfæri til sjúklingsins á auðskilinn hátt;

- Láta sjúklinga vita um ófyrirsjáanlega hættu á alvarlegum og hugsanlega banvænum lifrarskaða hvenær sem er meðan á meðferð stendur og í allt að nokkra mánuði eftir meðferð;
- Láta sjúklinga vita um þörfina fyrir eftirlit með lifrarstarfsemi meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir síðasta skammt af Zinbryta;
- Fræða sjúklinginn um mikilvægi þess að:
 - Fylgja áætlun um mánaðarlegar blóðprufur (eða oftár samkvæmt klínískri þörf meðan á meðferð stendur);
 - Þekkja einkenni hugsanlegs lifrarskaða svo að þeir séu meðvitaðir um aðstæður þar sem þeir ættu tafarlaust að hafa samband við lækni;

Staðfestingareyðublaðið miðar að því að veita upplýsingar um hættu á alvarlegum lifrarskaða hjá sjúklingum. Það þarf að innihalda eftirfarandi þætti:

- Áður en meðferð er hafin (á ný), staðfesting á:
 - Samtali læknisins og sjúklingsins um hættuna á alvarlegum og hugsanlega banvænum lifrarskaða og um ófyrirsjáanlegt eðli slíkra aukaverkana og um möguleika á að þurfa að skipta um meðferð ef magn ALT eða AST > 3 sinnum ULN
 - Skilningi sjúklings á upplýsingum um áhættu;
 - Móttöku afrits af staðfestingareyðublaði;
 - Móttöku á sjúklingakortinu;
- Mikilvægi þess að fylgjast með lifrarstarfsemi, a.m.k. mánaðarlega meðan á meðferð stendur (eða oftár samkvæmt klínískri þörf) og í allt að 6 mánuði eftir síðasta skammtinn;
- Mikilvægi þess að greina einkenni sem geta bent til lifrarskaða og ef eitthvert þeirra kemur fram skuli tafarlaust hafa samband við lækni;
- Upplýsingar um sjúkling, undirskrift og dagsetning;
- Nafn ávísanda, undirskrift og dagsetning.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Zinbryta 150 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Zinbryta 150 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
daklízúmab beta

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 150 mg af daklízúmabi beta í 1 ml
Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 150 mg af daklízúmabi beta í 1 ml

3. HJÁLPAREFNI

Natríumsúkkínat, súkkínatsýra, natríumklóríð, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta
1 áfylltur lyfjapenni

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.

Opnið hér
Rífið hér

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Má geyma við stofuhita (allt að 30°C) í stakt tímabil í allt að 30 daga. Ekki má setja lyfið í kæli aftur eftir geymslu við stofuhita.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Zinbryta

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

FJÖLPAKKNING YTRI ASKJA (inniheldur „blue box“)

1. HEITI LYFS

Zinbryta 150 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Zinbryta 150 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
daklízúmab beta

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 150 mg af daklízúmabi beta í 1 ml
Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 150 mg af daklízúmabi beta í 1 ml

3. HJÁLPAREFNI

Natríumsúkkínat, súkkínatsýra, natríumklóríð, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

Fjölpaðning: 3 (3 paðningar með 1) áfylltar sprautur.

Fjölpaðning: 3 (3 paðningar með 1) áfylltir lyfjapennar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Má geyma við stofuhita (allt að 30°C) í stakt tímabil í allt að 30 daga. Ekki má setja lyfið í kæli aftur eftir geymslu við stofuhita.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Zinbryta

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

FJÖLPAKKNING INNRI ASKJA (inniheldur ekki „blue box“)

1. HEITI LYFS

Zinbryta 150 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Zinbryta 150 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
daklízúmab beta

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 150 mg af daklízúmabi beta í 1 ml
Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 150 mg af daklízúmabi beta í 1 ml

3. HJÁLPAREFNI

Natríumsúkkínat, súkkínatsýra, natríumklóríð, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta. Einingar úr fjölpakkningu má ekki selja stakar.
1 áfylltur lyfjapenni. Einingar úr fjölpakkningu má ekki selja stakar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.

Opnið hér
Rífið hér

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Má geyma við stofuhita (allt að 30°C) í stakt tímabil í allt að 30 daga. Ekki má setja lyfið í kæli aftur eftir geymslu við stofuhita.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Zinbryta

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM
LÍTILLA EININGA**

Merkimiði á áfylltri sprautu

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zinbryta 150 mg stungulyf
daklízúmab beta
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM
LÍTILLA EININGA**

Merkimiði á áfylltum lyfjapenna

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zinbryta 150 mg stungulyf
daklízúmab beta
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zinbryta 150 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Zinbryta 150 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
daklízúmab beta

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

Til viðbótar við fylgiseðilinn mun læknirinn afhenda þér sjúklingakort. Það inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að vita um áður en meðferð með Zinbryta hefst og meðan á henni stendur.

- Geymið fylgiseðilinn og sjúklingakortið. Nauðsynlegt getur verið að lesa það síðar. Hafið fylgiseðilinn og kortið meðferðis meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammtinn af Zinbryta, þar sem aukaverkanir geta komið fram jafnvel eftir að meðferð er lokið.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zinbryta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zinbryta
3. Hvernig nota á Zinbryta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zinbryta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar um inndælingu Zinbryta

1. Upplýsingar um Zinbryta og við hverju það er notað

Virka efnið í Zinbryta er daklízúmab beta. Lyfið tilheyrir flokki lyfja sem kallast einstofna mótiefni.

Við hverju Zinbryta er notað

Zinbryta er notað til að meðhöndla MS-sjúkdóm með bakslögum hjá fullorðnum sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við a.m.k. tveimur meðferðum við MS-sjúkdómnum og sem geta ekki fengið aðra meðferð.

Í MS-sjúkdómi veldur ónæmiskerfi líkamans bólgu sem skaðar hlífðarefnið (sem kallast mýli) sem umlykur taugar í miðtaugakerfinu (þ.m.t. heila og mænu). Þetta tap á mýli kallast afmýling og það hindrar að taugarnar starfi rétt.

Einstaklingar með MS-sjúkdóm með bakslögum fá endurtekin köst vegna þess að taugarnar starfa ekki rétt. Þessi einkenni eru breytileg milli sjúklinga en hafa yfirleitt í för með sér vandamál eins og erfiðleika við gang, sjón og jafnvægi.

Einkenni geta horfið alveg eftir að bakslagið er gengið yfir, en með tímanum geta sum vandamál orðið viðvarandi milli bakslaga og truflað daglegar athafnir.

Hvernig virkar Zinbryta

Zinbryta hindrar að ónæmiskerfi líkamans valdi skemmdum á heila og mænu. Það getur hjálpað til við að draga úr fjölda bakslaga sem þú færð og hægt á fatlandi áhrifum MS-sjúkdómsins. Meðferð með Zinbryta getur hjálpað til við að koma í veg fyrir að þér versni, þrátt fyrir að það lækni ekki MS-sjúkdóminn. Læknirinn mun ákveða hvort Zinbryta sé rétta lyfið fyrir þig.

2. Áður en byrjað er að nota Zinbryta

Ekki má nota Zinbryta

- ef þú hefur áður fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við daklízúmabi á hvaða formi sem er eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins sem talin eru upp í kafla 6.
- ef þú ert með lifrarkvilla.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Zinbryta er notað:

- ef þú ert með aðra sjálfsnæmissjúkdóma auk MS-sjúkdómsins
- ef þú notar, hefur nýlega notað eða kannt að nota önnur lyf og náttúrulef. Læknirinn metur hvort einhver lyf eða fæðubótarefni sem þú notar hafi aukaverkanir á lifrina og hvort þú ættir að halda áfram að nota þessi lyf á meðan þú tekur Zinbryta
- ef þú ert með eða hefur sögu um **þunglyndi**.
- ef þú ert með **alvarlega sýkingu**, svo sem lungnabólgu.
- ef þú hefur einhvern tímann fengið **berkla** eða býrð á svæði þar sem berklar eru landlægir, þú getur verið í aukinni hættu á að fá berkla. Þú ferð e.t.v. í berklapróf áður en þú byrjar í meðferð með Zinbryta og þú verður undir eftirliti meðan á meðferð stendur.

Hugsanlegir lifrarkvillar

Zinbryta getur valdið alvarlegum lifrarkvillum sem geta verið lífshættulegir eða banvænir. Alvarlegir lifrarkvillar geta komið fram bæði fljótlega eftir að meðferð með Zinbryta hefst, hvenær sem er meðan á meðferðinni stendur og nokkrum mánuðum eftir að meðferð er hætt. Þótt þú hafir enga sögu um lifrarkvilla mun læknirinn framkvæma blóðrannsóknir til að kanna lifrarstarfsemi þína. Taka þarf:

- **blóðsýni áður en meðferðin er hafin** til að kanna lifrarstarfsemina og hvort þú sért með lifrabólgu B eða C. Ef blóðsýnið sýnir fram á að þú sért með einhverja lifrarkvilla, mun læknirinn ákveða hvort þú skulir byrja að nota Zinbryta
- að minnsta kosti **mánaðarleg blóðsýni meðan á meðferðinni stendur**, fyrir hvern skammt af Zinbryta, eins nálægt honum og mögulegt er og oftast ef læknirinn ákveður að það sé nauðsynlegt
- sýni í **allt að 6 mánuði eftir að meðferðinni er hætt**. Aukaverkanir geta komið fram jafnvel eftir að meðferð er hætt (sjá alvarlegar aukaverkanir í kafla 4)

Mjög mikilvægt er að þessi reglulegu blóðsýni séu tekin. Ef þú lætur ekki taka áætluð blóðsýni gæti læknirinn ákveðið að hætta meðferð með Zinbryta.

Þú færð afhent sjúklingakort með frekari upplýsingum um það sem þú verður að fylgjast með meðan þú notar Zinbryta. Hafðu kortið við höndina meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur. Sýndu lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi alltaf sjúklingakortið þegar þú gengst undir einhvers konar lækni meðferð, jafnvel þótt hún sé ekki tengd MS-sjúkdómnum.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir einhverju af eftirfarandi:

- óútskýrðri ógleði
- uppköstum
- magaverk
- aukinni þreytu
- lystarleysi
- húðin eða hvítan í augunum verður gulleit
- dökku (te-lituðu) þvagi

Þessi einkenni geta bent til lifrarkvilla. Ef þú færð lifrarkvilla gæti lækurinn stöðvað meðferðina með Zinbryta og vísað þér til lifrarsérfræðings (sjá kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir).

Börn og unglingar

Ekki má nota Zinbryta handa börnum og unglingum undir 18 ára aldri. Öryggi og verkum Zinbryta hjá þessum aldurshóp er ekki þekkt.

Aldraðir

Zinbryta hefur lítið verið rannsakað hjá fólki eldra en 55 ára. Lækurinn gæti samt sem áður ávísað Zinbryta handa þér þó þú sért eldri en 55 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Zinbryta

Látið lækurinn vita um öll önnur lyf og náttúruyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Lækurinn metur hvort einhver lyf eða fæðubótarefni sem þú tekur hafi aukaverkanir á lifrina og hvort þú ættir að halda áfram notkun þessara lyfja á meðan þú tekur Zinbryta.

Bólusetningar

Ef þú þarft að láta bólusetja þig skaltu fyrst leita ráða hjá læknum, því Zinbryta getur haft áhrif á verkun bóluefna. Sýnt hefur verið fram á að árstíðabundin influensubóluefni (óvirk bóluefni) verka þegar þau er gefin sjúklingum sem nota Zinbryta. Hins vegar eru áhrif Zinbryta á önnur bóluefni (lifandi bóluefni) ekki þekkt.

Meðganga og brjóstagjöf

Þar sem upplýsingar um notkun Zinbryta á meðgöngu eru takmarkaðar, skal vega og meta áhættuna fyrir barnið og ávinninginn fyrir móðurina. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki er þekkt hvort Zinbryta berst í brjóstamjólk. Lækurinn mun hjálpa þér að ákveða hvort þú ættir að hætta brjóstagjöf eða hætta að nota Zinbryta.

Akstur og notkun véla

Ekki er búist við að Zinbryta hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Lækurinn mun segja þér hvort þú ert fær um akstur og örugga notkun véla vegna sjúkdómsins.

Zinbryta inniheldur lítið magn af natríum

Hver skammtur af Zinbryta inniheldur 0,14 mmól af natríum. Lyfið er því nánast natríumfrítt og því mega einstaklingar á natríumsnauðu mataræði nota það.

3. Hvernig nota á Zinbryta

Læknir sem hefur reynslu af því að meðhöndla MS-sjúkdóm mun ávísa þér lyfinu.

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur

Skammturinn af Zinbryta er 150 mg í hverjum mánuði.

Reyndu að sprauta þig á sama degi hvers mánaðar til að auðvelda þér að muna það. Sprautaðu þig til dæmis á fyrsta degi hvers mánaðar.

Einnig þarf að taka úr þér blóðsýni til að fylgjast með lifrinni í hverjum mánuði, fyrir hvern skammt af Zinbryta, eins nálægt honum og mögulegt er og oftar ef lækurinn ákveður að það sé nauðsynlegt. Mjög mikilvægt er að þessi blóðsýni séu tekin. Reyndu að taka frá ákveðinn dag til þess í hverjum mánuði. Hafðu samband við lækinn ef þú heldur að blóðsýni hafi ekki verið tekið á réttum tíma.

Að gefa sér inndælingu sjálf/ur

Zinbryta er dælt undir húð á læri, kvið eða aftanverðum upphandlegg. Nákvæmar leiðbeiningar um inndælingu Zinbryta eru í kafla 7, Leiðbeiningar um inndælingu Zinbryta.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu þjálfa þig í að gefa þér lyfið. Lestu leiðbeiningarnar í kafla 7 og fylgdu þeim.

Ef þú átt erfitt með að nota sprautuna/lyfjapennann skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita, þau geta hugsanlega hjálpað þér.

Hve lengi á að nota Zinbryta

Læknirinn mun segja þér hve lengi þú þarft að nota Zinbryta. Ekki gera neinar breytingar nema læknirinn gefi fyrirmæli um það.

Ef læknirinn hefur sagt þér að hætta að nota lyfið máttu ekki byrja að nota það aftur nema læknirinn gefi þér fyrirmæli um það. Ef MS-sjúkdómurinn bregst ekki við Zinbryta, gæti læknirinn ákveðið að hætta meðferð með Zinbryta.

Ef notaður er stærri skammtur af Zinbryta en mælt er fyrir um

Ef þú hefur dælt inn meira en venjulegum skammti og þú finnur fyrir aukaverkunum eða hefur einhverjar áhyggjur, skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing. Sjúklingar hafa fengið tvöfaldan ráðlagðan skammt af Zinbryta án þess að finna fyrir alvarlegum aukaverkunum.

Ef gleymist að nota Zinbryta

Zinbryta er gefið mánaðarlega með inndælingu. Reyndu að halda þig við ákveðinn dag mánaðarins til að auðvelda þér að muna eftir inndælingunni.

- Ef þú gleymir skammti og innan við 2 vikur eru liðnar frá skammtinum sem gleymdist þegar þú manst eftir því, skaltu dæla inn skammti eins fljótt og þú getur. Haltu síðan áfram eins og venjulega og haltu þig við venjulega inndælingardaginn.
- Ef meira en 2 vikur eru liðnar frá skammtinum sem gleymdist, skaltu hins vegar sleppa skammtinum sem gleymdist og dæla inn næsta skammti á venjulegum degi.

Í hvorugu tilvikinu á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. **Ekki reyna að meðhöndla aukaverkanir sjálf/ur**, heldur hafðu samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing. Sumar aukaverkanir eru þess eðlis að læknirinn þurfi að gera hlé á meðferðinni og vísa þér til sérfræðings.

Alvarlegar aukaverkanir:

Lifrarkvillar:

(Algengar - geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- óútskýrð ógleði
- uppköst
- magaverkur
- aukin þreyta
- minnkuð matarlyst (lystarleysi)
- húðin eða hvítan í augunum verður gulleit

- dökkt (telitað) þvag

(Sjaldgæfar - geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Alvarleg bólga í lifur sem getur verið lífshættuleg eða banvæn

Hafið strax samband við lækni. Þetta geta verið merki um alvarlegan lifrarkvilla. Á sjúklingakortinu þínu eru frekari upplýsingar um þessar aukaverkanir.

Húðviðbrögð:

(Algengar - geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- alvarleg útbreidd útbrot.

Þunglyndi:

(Sjaldgæfar - geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- óvenjuleg depurð, vonleysi eða sjálfsóánægja
- pirringur, að komast auðveldlega í uppnám
- taugaóstyrkur, kvíði
- hugsanir um sjálfsskaða eða sjálfsvíg

Lungnasýkingar:

(Algengar - geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lungnasýking (t.d. lungnabólga, berkjubólga)

Lítill fjöldi rauðra blóðkorna (sjálfnæmisrauðalosblóðleysi):

(Sjaldgæfar – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)

- fölvi
- aukin þreyta
- dökkt þvag
- mæði
- húðin eða hvítan í augunum verður gulleit

Aukin þreyta, dökkt þvag og gulnun húðarinnar eða hvítunnar í augunum geta einnig verið einkenni um lifrarkvilla, sjá kaflann um lifrarkvilla hér að ofan.

Bólga í þörmum (ristilbólga):

(Algengar - geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- viðvarandi niðurgangur
- magaverkur
- hiti
- blóð í hægðum

Magaverkir geta einnig verið einkenni um lifrarkvilla, sjá kaflann hér fyrir ofan um lifrarkvilla.

Lág gildi ákveðinnar tegundar hvítra blóðkorna (eítílfrumna):

Zinbryta gæti lækkað gildi þessara hvítra blóðkorna og því átt þú að fara í blóðpróf á 3 mánaða fresti.

Hafðu tafarlaust samband við læknið ef þú færð alvarlegar aukaverkanir.

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar aukaverkanir

(Geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í öndunarfærum, svo sem hósti og kvef (nefkoksbólga, sýking í efri hluta öndunarvegna)
- hækkuð gildi lifrarentsímna í blóði (kemur fram í blóðsýnum)

Algengar aukaverkanir

(Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- flensa (inflúensa)
- hálssærindi, bólgur hálsskirtlar (kokbólga, barkabólga)
- nefrennsli (nefslímubólga)
- húðútbrot, þ.m.t. bólga, erting, kláði, þurrkur eða flögnun í húð (húðbólga, exem, sóri)
- húðsýking (hárslíðursbólga, þrymlabólur)
- fækkun hvítra blóðkorna (kemur fram í blóðsýnum)
- hækkaður líkamshiti (hiti)
- bólgur eða stækkaðir eitlar (eitlastækkun, eitlabólga)
- niðurgangur
- breytingar á blóði (blóðleysi) sem geta valdið máttleysi

Sjaldgæfar aukaverkanir

(Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- ónæmissjúkdómur sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarklíki)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Reyndu ekki að meðhöndla aukaverkanir sjálf/ur. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zinbryta

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

- Geymið Zinbryta áfylltu sprautuna/lyfjapennann í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Haldið pakkningunni lokaðri þar til nota þarf nýja sprautu/lyfjapenna.
- Geymið í kæli (2°C til 8°C).
 - Má ekki frjósa. Farga á Zinbryta ef það frýs fyrir slysi.
- Ef kæli er ekki til staðar, má geyma Zinbryta sprautu/lyfjapenna við stofuhita (allt að 30°C) í upprunalegum umbúðum í allt að 30 daga.
 - Gangið úr skugga um að Zinbryta sé ekki geymt utan kælis lengur en í 30 daga.
 - Ef Zinbryta hefur verið utan kælis lengur en í 30 daga alls, eða ef þú ert ekki viss um hversu lengi Zinbryta hefur verið við stofuhita, skal farga sprautunni/lyfjapennanum (sjá kafla 7, Leiðbeiningar um inndælingu Zinbryta).
- Ekki setja Zinbryta aftur í kælinn eftir upphitun að stofuhita.

Viðbótarupplýsingar

Ekki skal nota lyfið ef þú tekur eftir einhverju af eftirfarandi:

- sprautan/lyfjapenninn er sprunginn eða brotinn.
- lausnin er skýjuð eða inniheldur agnir.
- einhver annar litur er á lausninni en litlaus eða gulleitur.
- lyfjapenninn hefur dottið eða er sýnilega skemmdur.

Förgun

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zinbryta inniheldur

Virka innihaldsefnið er daklízúmab beta.

Hver áfyllt sprauta inniheldur 150 mg af daklízúmabi beta í 1 ml af stungulyfi, lausn.

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 150 mg af daklízúmabi beta í 1 ml af stungulyfi, lausn.

Önnur innihaldsefni eru natríumsúkkínat, súkkínatsýra, natríumklóríð, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „Zinbryta inniheldur lítið magn af natríum“).

Lýsing á útliti Zinbryta og pakkningastærðir

Zinbryta er litlaus eða fölgulur, tær eða ópallýsandi vökvi í sprautu/lyfjapenna.

Pakkningastærðir: Hver pakkning inniheldur eina áfyllta glersprautu/einn áfylltan lyfjapenna með áfastri nál, tilbúna/tilbúinn til inndælingar Einnig er fáanleg fjölpakkning með þremur pökkum sem hver inniheldur eina sprautu/einn lyfjapenna.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma MT limited
☐☐+356 213 37008/9

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
☐☐+47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
☐☐+43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
☐+354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
☐+39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
☐+357 22 769946

Latvija

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

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
☐+40 31 7104035

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
☐+358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
☐+46 8 594 113 60

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Leiðbeiningar á bakhlið ➞

7. Leiðbeiningar um inndælingu Zinbryta

Hvernig á að gefa inndælingu með Zinbryta

Lestu leiðbeiningarnar áður en þú byrjar að nota Zinbryta og í hvert skipti sem þú færð áfyllingu á lyfseðilinn. Þar kunna að vera nýjar upplýsingar. Þessar upplýsingar koma ekki í stað þess að ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing um sjúkdóm þinn eða meðferðina.

Athugið:

- **Áður en þú notar áfylltu Zinbryta sprautuna í fyrsta sinn**, þarf lækinn eða hjúkrunarfræðingur að sýna þér eða umönnunaraðila þínum hvernig á að undirbúa áfyllta Zinbryta sprautu og dæla úr henni.
- ▲ **Ekki má nota meira en eina áfyllta sprautu á mánuði.**
- Áfyllt Zinbryta sprauta er eingöngu ætluð til að dæla lyfinu undir húð.
- **Hverja áfyllta Zinbryta sprautu má eingöngu nota einu sinni. Ekki má deila áfylltri Zinbryta sprautu með öðrum.**

Nauðsynlegur búnaður fyrir inndælingu Zinbryta

- Áfyllt Zinbryta sprauta



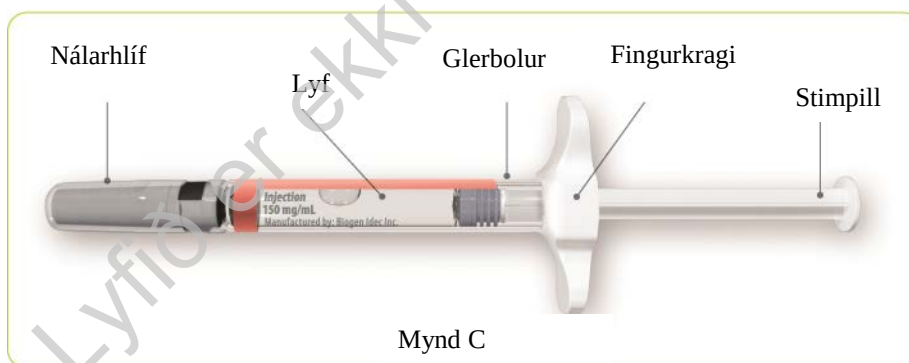
Viðbótarbúnaður sem ekki er innifalinn í pakkingunni (sjá mynd B):

- sprittþurrka
- grisjupúði
- sjálflímandi sáraumbúðir eða plástur

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins til að fá leiðbeiningar um hvernig farga eigi notuðum sprautum.



Hlutar áfylltu Zinbryta sprautunnar (sjá mynd C)



Inndælingin undirbúin

Athugið:

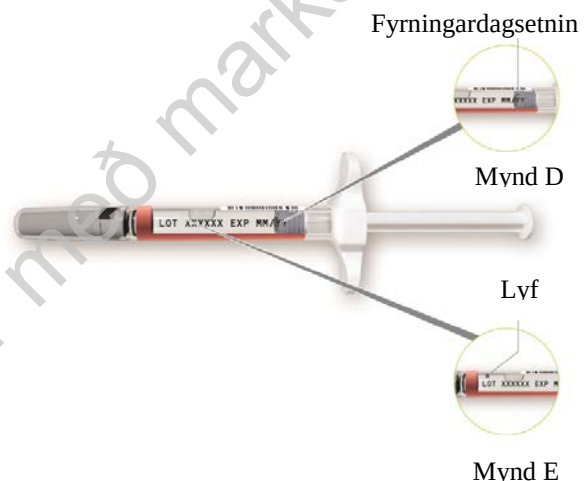
- **Áður en þú undirbýrð inndælingu, skaltu taka sprautuna úr kæli og láta hana ná stofuhita. Það tekur u.þ.b. 30 mínútur.**
 - ▲ **Ekki má** nota hitagjafa svo sem heitt vatn til að hita áfylltu Zinbryta sprautuna.
- Fingurkraginn hjálpar þér að ná betra taki á sprautunni og á hann alltaf að vera festur við hana.

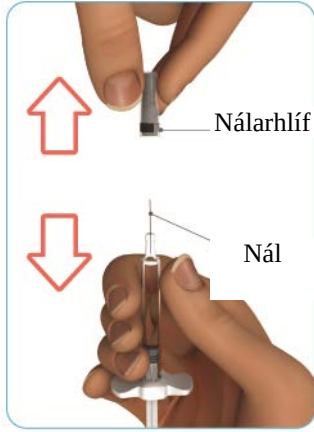
Skref 1: Taktu til það sem á þarf að halda og þvoðu hendur

- Notaðu vel lýst, hreint og slétt yfirborð til að vinna á, t.d. borð. Taktu til allt sem þú þarft til að gefa þér eða fá inndælingu.
- Þvoðu hendurnar með sápu og vatni.

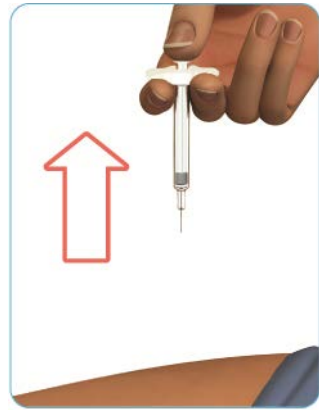
Skref 2: Skoðaðu áfylltu Zinbryta sprautuna

- Athugaðu fyrningardagsetninguna á áfylltu Zinbryta sprautunni (sjá mynd D).
 - ▲ **Ekki** nota áfyllta Zinbryta sprautu sem er komin fram yfir fyrningardagsetningu.
- Gakktu úr skugga um að Zinbryta lyfið sé litlaust eða fölgult (sjá mynd E).
 - ▲ **Ekki má** nota áfylltu Zinbryta sprautuna ef vökvinn er skýjaður eða inniheldur agnir.
 - Þú gætir séð loftbólur í Zinbryta lyfinu. Þetta er eðlilegt og ekki þarf að fjarlægja loftbólur fyrir inndælingu.



Inndælingin gefin	
Skref 3: Veldu og hreinsaðu inndælingarstað	
- Áfyllt Zinbryta sprauta er til inndælingar undir húð. - Dæla á úr áfylltu Zinbryta sprautunni í kvið, læri eða aftanverðan upphandlegg (sjá mynd F). ▲ Ekki má sprauta beint í naflann. ▲ Ekki má sprauta lyfinu undir húð þar sem hún er ert, aum, rauð eða marín eða þar sem húðflúr, sýking eða ör er á henni. - Veldu stungustað og hreinsaðu staðinn með sprittþurrku. - Láttu stungustaðinn þorna áður en skammtinum er dælt inn. ▲ Ekki má snerta eða blása á þetta svæði aftur áður en inndælingin er gefin.	 Mynd F
Skref 4: Fjarlægðu nálarhlífina með ákveðnu handtaki	
- Haltu um glerbol sprautunnar með annarri hönd. Gættu þess að höndin ýti ekki á fingurkragann. Gríptu þétt um nálarhlífina með hinni höndinni og togaðu hana beint af nálinni (sjá mynd G). ▲ Gættu varúðar þegar nálarhlífin er fjarlægð til að forðast stunguslys. ▲ Ekki snerta nálina. ▲ Varúð - ekki setja lokið aftur á áfylltu Zinbryta sprautuna. Þú gætir stungið þig á nálinni.	 Mynd G

Skref 5: Klíptu varlega í stungustaðinn	
Klíptu varlega í húðina í kringum hreinsaða stungustaðinn með þumalfingri og vísifingri til að mynda litla bungu. (sjá mynd H.)	 Mynd H
Skref 6: Dældu lyfinu inn	
- Haltu áfylltu Zinbryta sprautunni þannig að hún myndi 45°-90° horn við stungustaðinn (sjá mynd I). Stingdu nálinni snögg beint inn í húðfellinguna þar til nálin er á kafi í húðinni. (sjá mynd I.) - Slepptu húðinni þegar nálin er komin á kaf. ▲ Ekki draga stimpilinn til baka.	 Mynd I
- Þrýstið stimplinum alla leið niður þar til sprautan er tóm. (sjá mynd J.) ▲ Ekki fjarlægja áfylltu Zinbryta sprautuna af stungustaðnum fyrr en stimplinum hefur verið ýtt alla leið niður.	 Mynd J

Skref 7: Fjarlægðu áfylltu sprautuna af stungustaðnum	
• Dragðu nálina beint út. (sjá mynd K.) ▲ Varúð - ekki setja lokið aftur á áfylltu Zinbryta sprautuna. Þú gætir stungið þig á nálinni. ▲ Ekki má nota áfylltu Zinbryta sprautuna aftur.	 Mynd K
Eftir inndælinguna	
Skref 8: Förgun notuðu áfylltu Zinbryta sprautunnar	
• Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi um hvernig rétt er að farga notuðu sprautunni.	
Skref 9: Búðu um stungustaðinn	
• Ef nauðsyn krefur skaltu setja grisjupúða, sjálflímandi sáraumbúðir eða plástur á stungustaðinn.	

Almennar viðvaranir

- ▲ **Ekki má** nota áfylltu Zinbryta sprautuna aftur.
- ▲ **Ekki má** deila áfylltu Zinbryta sprautunni.
- **Geymið áfylltu Zinbryta sprautuna og öll lyf þar sem börn hvorki ná til né sjá.**

Geymsla

- Ráðlögð geymsla er í kæli við 2°C til 8°C í lokaðri upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.
- Ef þörf krefur má geyma Zinbryta í lokaðri upprunalegri öskju án kælingar við allt að 30°C í allt að 30 daga.
- ▲ **Ekki** setja áfylltu Zinbryta sprautuna aftur í kælinn eftir upphitun að stofuhita.
- ▲ **Má ekki** frysta eða geyma í miklum hita.

7. Leiðbeiningar um inndælingu Zinbryta

⚠ **Varúð! Ekki fjarlægja lokið fyrir en komið er að inndælingu.**

Lestu leiðbeiningarnar áður en þú byrjar að nota Zinbryta og í hvert skipti sem þú færð áfyllingu á lyfseðilinn. Þar kunna að vera nýjar upplýsingar. Þessar upplýsingar koma ekki í stað þess að ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing um sjúkdóm þinn eða meðferðina.

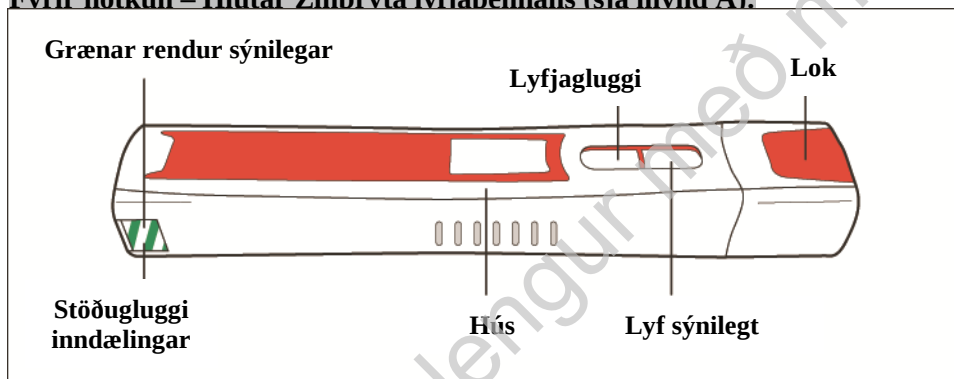
Athugið:

- **Áður en þú notar lyfjapennann í fyrsta sinn**, þarf læknirinn eða hjúkrunarfræðingur að sýna þér eða umönnunaraðila þínum hvernig á að undirbúa lyfjapennann og sprauta úr honum.
- Lyfjapenninn er eingöngu ætlaður til notkunar undir húð.
- Eingöngu má nota hvern lyfjapenna einu sinni.
- ⚠ **Ekki má deila** lyfjapennanum með öðrum til að forðast að smita þá eða að smitast af þeim.
- ⚠ **Ekki má nota meira en 1** lyfjapenna í mánuði.
- ⚠ **Ekki má nota lyfjapennann ef hann hefur dottið eða er sýnilega skemmdur.**

Nauðsynlegur búnaður fyrir inndælingu með Zinbryta lyfjapenna:

- 1 Zinbryta 150 mg lyfjapenni (sjá mynd A)

Fyrir notkun – Hlutar Zinbryta lyfjapennans (sjá mynd A):



Mynd A

⚠ **Varúð! Ekki fjarlægja lokið** fyrir en komið er að inndælingu. Ef lokið er fjarlægt má ekki setja það aftur á lyfjapennann. Ef lokið er sett aftur á lyfjapennann, getur það valdið því að lyfjapenninn læsist.

Viðbótarbúnaður sem ekki er innifalinn í pakkningunni (sjá mynd B):



Mynd B

Inndælingin undirbúin

Skref 1: Taktu lyfjapennann úr kæli

- a. Taktu lyfjapennann úr öskjunni í kælinum 30 mínútum fyrir inndælingu til að leyfa lyfjapennanum að ná stofuhita.

⚠ **Ekki má nota hitagjafa svo sem heitt vatn til að hita lyfjapennann.**

Skref 2: Taktu til það sem á þarf að halda og þvoðu hendur

- a. Finndu vel lýst, hreint og slétt yfirborð, t.d. borð og taktu til allt sem þú þarft til að gefa þér eða fá inndælingu.
- b. Þvoðu hendurnar með sápu og vatni.

Skref 3: Skoðaðu Zinbryta lyfjapennann (sjá mynd C)

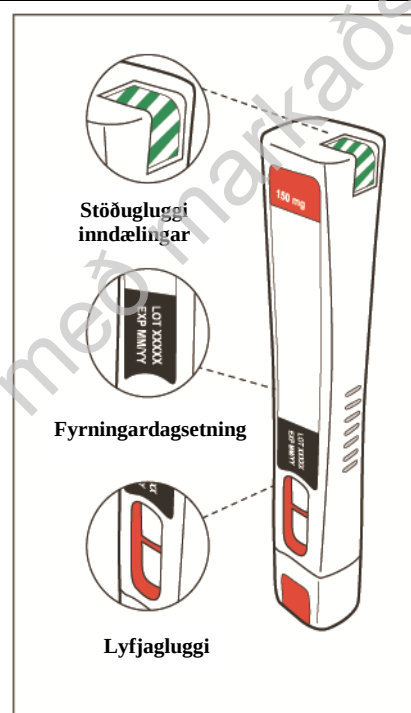
- a. Athugaðu stöðuglugga inndælingar á lyfjapennanum. Grænar rendur ættu að sjást.
- b. Athugaðu fyrningardagsetninguna.
- c. Athugaðu lyfjaglugga pennans og gakktu úr skugga um að Zinbryta lyfið sé litlaust eða fölgult.

⚠ **Ekki má nota lyfjapennann ef:**

- Grænar rendur sjást ekki í stöðuglugga inndælingar.
- Hann er útrunninn.
- Vökvinn er skýjaður eða inniheldur fljótandi agnir.

Athugið: Þú gætir séð loftbólur í lyfjaglugganum. Þetta er eðlilegt og hefur ekki áhrif á skammtinn.

⚠ **Ekki má nota lyfjapennann ef hann hefur dottið eða er sýnilega skemmdur.**



Mynd C

Skref 4: Veldu og hreinsaðu inndælingarstaðinn

- a. Veldu inndælingarstað á læri, kvið eða aftanverðum upphandlegg (sjá auðkennd svæði á mynd D).

- Ef erfitt er fyrir þig að ná til einhverra svæða, skaltu biðja umönnunaraðila sem hefur fengið þjálfun að hjálpa þér.

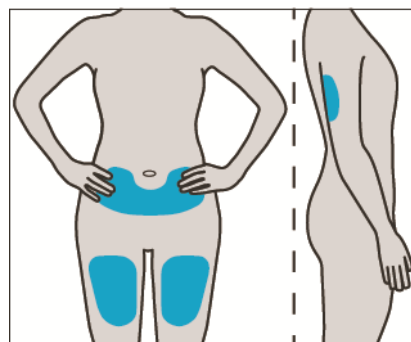
⚠ **Ekki má sprauta lyfinu undir húð þar sem hún er ert, rauð eða marín eða þar sem húðflúr, sýking eða ör er á henni.**

⚠ **Ekki má sprauta beint í naflann.**

- b. Hreinsaðu húðina með sprittþurrku.

⚠ **Athugið: Ekki má snerta eða blása á þetta svæði áður en inndælingin er gefin.**

- c. Láttu stungustaðinn þorna af sjálfu sér áður en skammtinum er dælt inn.

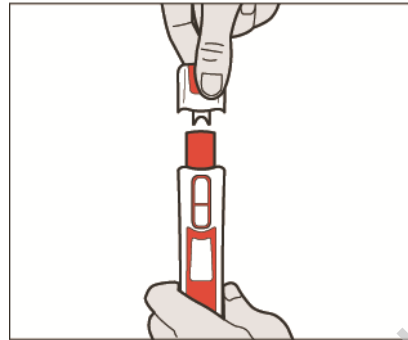


Mynd D

Inndælingin gefin

Skref 5: Fjarlægðu lokið af Zinbryta lyfjapennanum

- a. Togið pennalokið beint af og leggið það til hliðar (sjá mynd E). Lyfjapenninn er nú tilbúinn til inndælingar.
- ⚠ **Varúð! Ekki** snerta, hreinsa eða hagræða nálarhlífinni. Þú gætir stungið þig á nálinni eða læst lyfjapennanum.
- ⚠ **Ekki setja lokið aftur á lyfjapennann.** Það gæti læst lyfjapennanum.

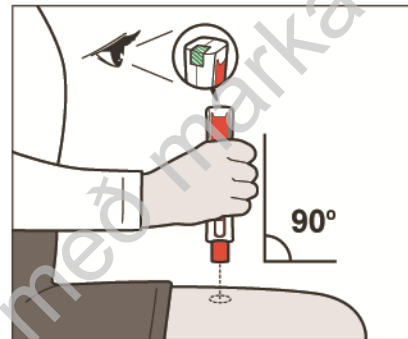


Mynd E

Skref 6: Gefðu inndælinguna

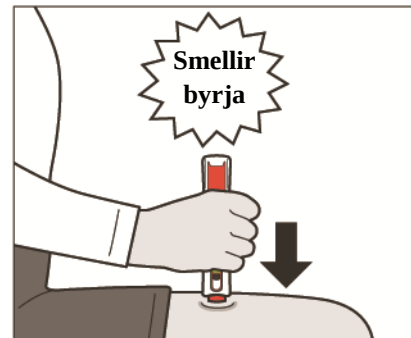
- a. Haltu lyfjapennanum yfir inndælingarstaðnum. Gættu þess að grænu rendurnar sjáist í stöðuglugga inndælingar (sjá mynd F).
- Haltu pennanum yfir inndælingarstaðnum í 90° horni.

Athugið: Ekki láta lyfjapennann liggja á inndælingarstaðnum fyrr en komið er að inndælingu. Það getur valdið því að penninn læsist fyrir slysi.



Mynd F

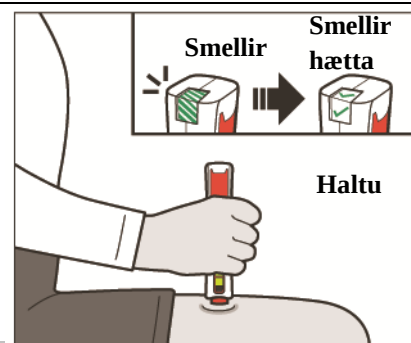
- b. Þrýstu lyfjapennanum ákveðið niður og haltu honum niðri á stungustaðnum. Þú heyrir þegar smellirnir byrja. Það gefur til kynna að verið sé að dæla lyfinu inn (sjá mynd G).



Mynd G

- c. Haltu áfram að þrýsta lyfjapennanum ákveðið niður á stungustaðnum þar til smellirnir heyrast ekki lengur (sjá mynd H).

- ⚠ **Ekki** lyfta pennanum af inndælingarstaðnum fyrr en smellirnir heyrast ekki lengur og græn gátmerki sjást í stöðuglugga inndælingar.



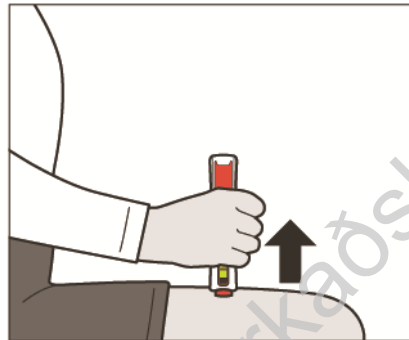
Mynd H

- ⚠ **Aðvörun! Ef þú heyrir ekki smelli eða sérð**

ekki grænu gátmerkin í
inndælingarglugganum eftir að hafa reynt
inndælingu, gæti penninn verið læstur og
ekki er víst að þú hafir fengið inndælinguna.
Hafðu samband við lækinn,
hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

Skref 7: Fjarlægðu Zinbryta lyfjapennann af inndælingarstaðnum

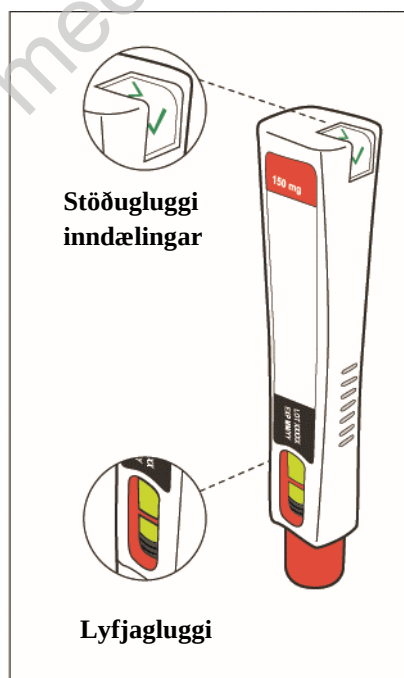
- a. Eftir að smellirnir hafa hætt, skaltu lyfta lyfjapennanum af inndælingarstaðnum. Nálarhlífin mun ganga út, hylja nálina og læsast (sjá mynd I).
- Ef þú sérð blóð á stungustaðnum skaltu þurrka það burt með grisjupúða og setja á sjálflímandi sáraumbúðir eða plástur.



Mynd I

Skref 8: Gakktu úr skugga um að þú hafir fengið fullan skammt af Zinbryta (sjá mynd J).

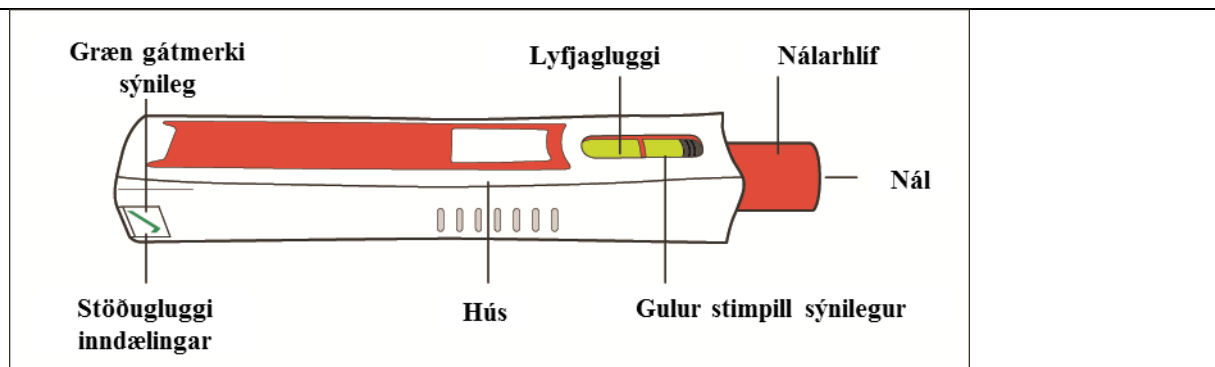
- a. Athugaðu stöðuglugga inndælingar. Græn gátmerki ættu að sjást.
- b. Athugaðu lyfjagluggann. Gulur stimpill ætti að sjást.



Mynd J

Eftir inndælinguna

Eftir notkun – Hlutar Zinbryta lyfjapennans (sjá mynd K):



Mynd K

Athugið: Eftir að lyfjapenninn hefur verið fjarlægður frá stungustaðnum mun nálarhlífin læsast til varnar gegn nálarstunguslysum. **Ekki setja lokið aftur á pennann.**

Skref 9: Förgun notaða Zinbryta lyfjapennans

- Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi um hvernig rétt er að farga notaða lyfjapennanum.
- ⚠ **Ekki setja lokið aftur á lyfjapennann.**

Skref 10: Búðu um stungustaðinn

- Ef þörf krefur skaltu setja grisjupúða, sjálflímandi sáraumbúðir eða plástur á stungustaðinn.

Geymsla

- Ráðlögð geymsla er í kæli við 2°C til 8°C í lokaðri upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.
- Ef þörf krefur má geyma Zinbryta í upprunalegri lokaðri öskju án kælingar við allt að 30°C í allt að 30 daga.
- ⚠ **Ekki setja Zinbryta lyfjapennann aftur í kælinn eftir upphitun að stofuhita.**
- ⚠ **Má ekki frysta eða geyma í miklum hita.**
- **Geymið Zinbryta lyfjapennann og öll lyf þar sem börn hvorki ná til né sjá.**

VIÐAUKI IV
VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM
MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir daklízúmab beta eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Sarklíki

Alls var tilkynnt um tólf tilvik sarklíkis staðfestum af heilbrigðisstarfsmönnum í klínískum rannsóknum. Ekki hefur verið tilkynnt um neina áhættuþætti eða aðrar skýringar á uppruna sarklíkis í neinu þessara tilvika. Að auki er líklegur verkunarháttur myndunar sarklíkis fyrir hendi vegna ónæmistemprandi áhrifa daklízúmabs beta og þáttar daklízúmabs beta í uppruna annarra ónæmismiðlaðra aukaverkana. Talið er að mögulega sé um orsakasamhengi að ræða milli daklízúmabs beta og sarklíkis.

Ristilbólga

Fjögur ný alvarleg tilvik ristilbólgu staðfestri af heilbrigðisstarfsmönnum hafa verið tilkynnt á þessu tímabili. Alls hafa 24 tilvik um ristilbólgu fundist í klínískum rannsóknum. Líklegur verkunarháttur myndunar þessarar ristilbólgu er fyrir hendi vegna ónæmistemprandi áhrifa daklízúmabs beta og þáttar daklízúmabs beta í uppruna annarra ónæmismiðlaðra aukaverkana. Mögulegt er að um orsakasamhengi sé að ræða milli daklízúmabs beta og ristilbólgu. Kafli 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs hefur verið endurskoðaður til þess að bæta við aukaverkuninni sarklíki sem sjaldgæfri aukaverkun og aukaverkuninni ristilbólgu sem algengri aukaverkun.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir daklízúmab beta telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur daklízúmab beta, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.