

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per le informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zinbryta 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Zinbryta 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita contiene 150 mg di daclizumab beta in 1 ml di soluzione iniettabile.

Ciascuna penna preriempita contiene una siringa preriempita, contenente 150 mg di daclizumab beta in 1 ml di soluzione iniettabile.

Daclizumab beta è prodotto in una linea cellulare di mammifero (NS0), attraverso la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Liquido da incolore a leggermente giallo, da limpido a leggermente opalescente con pH 6.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zinbryta è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla, nelle forme recidivanti (relapsing multiple sclerosis, RMS) che hanno avuto una risposta inadeguata ad almeno due terapie modificanti la malattia (DMT) e per i quali è controindicato, o comunque non idoneo, il trattamento con qualsiasi altra DMT (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della sclerosi multipla.

Posologia

La dose raccomandata di Zinbryta è di 150 mg, iniettati per via sottocutanea, una volta al mese.

Nel caso in cui il paziente dimentichi di assumere una dose e non sono trascorse più di 2 settimane dalla dose dimenticata, il paziente deve essere informato che dovrà iniettarsi la dose dimenticata senza ulteriore ritardo e, in seguito, mantenere il programma mensile delle somministrazioni originario.

Nel caso in cui il paziente dimentichi di assumere una dose e sono trascorse più di 2 settimane dalla dose dimenticata, il paziente non dovrà iniettarsi la dose dimenticata, ma dovrà attendere la dose successiva in programma e poi mantenere il programma mensile originario delle somministrazioni.

Non devono essere mai somministrate due dosi insieme per compensare la dose dimenticata.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Negli studi clinici con daclizumab beta, l'esposizione in pazienti di età superiore ai 55 anni è limitata. Non è stato stabilito se tali pazienti rispondano in modo diverso rispetto ai pazienti più giovani.

Danno renale

Daclizumab beta non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale. Dal momento che l'escrezione per via renale non è la via di eliminazione principale, non è considerato necessario alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Daclizumab beta non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica. L'uso di Zinbryta è controindicato in pazienti con preesistente compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Zinbryta nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Zinbryta è per uso sottocutaneo.

Si raccomanda che i pazienti siano istruiti riguardo alla corretta tecnica di autosomministrazione delle iniezioni sottocutanee, utilizzando la siringa preriempita/penna preriempita. I siti abituali per somministrare le iniezioni sottocutanee includono la coscia, l'addome e la parte posteriore del braccio.

Zinbryta è fornito con ago pre-saldato. Le siringhe preriempite/penne preriempite sono esclusivamente monouso e devono essere gettate dopo l'uso.

Precauzioni da adottare prima di manipolare o somministrare il medicinale

Una volta prelevato dal frigorifero, lasciare che Zinbryta raggiunga la temperatura ambiente (20°C - 30°C) (circa 30 minuti), prima di eseguire l'iniezione. Per scaldare Zinbryta, non devono essere usate fonti esterne di calore, come l'acqua calda,.

Questo medicinale non deve essere utilizzato se:

- la siringa/penna è incrinata o rotta
- la soluzione è torbida o sono visibili particelle in sospensione
- la soluzione è di qualsiasi altro colore e non incolore o giallo chiaro
- la penna è stata fatta cadere o è visibilmente danneggiata.

4.3 Controindicazioni

Zinbryta è controindicato in pazienti con anamnesi di grave ipersensibilità (ovvero, anafilassi o reazioni anafilattoidi) a tutte le forme di daclizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Zinbryta (vedere paragrafo 6.1).

Epatopatia o compromissione epatica preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Danno epatico

A causa del rischio di danno epatico, l'uso di Zinbryta è soggetto a limitazioni (vedere paragrafo 4.1). In pazienti trattati con Zinbryta, si è verificato grave danno epatico, inclusi livelli elevati di transaminasi sieriche e casi fatali di epatite autoimmune e insufficienza epatica fulminante, (vedere paragrafo 4.8). I casi si sono verificati subito dopo l'inizio del trattamento, in pazienti sottoposti a cicli ripetuti di trattamento e diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Prima di iniziare la terapia con Zinbryta, devono essere controllati i livelli delle transaminasi sieriche (ALT e AST) e della bilirubina totale e i pazienti devono essere sottoposti ai tests per l'epatite B (HBV) e C (HCV). L'inizio del trattamento va evitato nei pazienti con livelli di ALT o AST ≥ 2 volte il limite superiore del valore normale (ULN) ed è controindicato nei pazienti con compromissione epatica preesistente (vedere paragrafo 4.3). Per i pazienti che risultano positivi ai test per l'infezione da HBV o HCV, si raccomanda di consultare un medico competente nel trattamento dell'HBV o dell'HCV. Va evitato l'inizio del trattamento in pazienti con anamnesi di patologie autoimmuni concomitanti diverse dalla sclerosi multipla.

I livelli sierici di transaminasi e di bilirubina totale del paziente devono essere monitorati almeno mensilmente e in modo quanto più ravvicinato possibile prima di ogni somministrazione e, se clinicamente indicato, con maggiore frequenza durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'ultima dose di Zinbryta. Si raccomanda di interrompere il trattamento nei pazienti che raggiungono livelli di ALT o AST > 3 volte l'ULN, indipendentemente dai livelli di bilirubina.

I pazienti devono essere informati del rischio di danno epatico, della necessità di un monitoraggio periodico e devono essere avvertiti di prestare attenzione a segni o sintomi indicativi di disfunzione epatica. Qualora un paziente sviluppi segni o sintomi indicativi di disfunzione epatica (ad esempio, nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, stanchezza, anoressia, o itterizia e/o urine scure), si raccomanda di misurare prontamente i livelli delle transaminasi sieriche, di interrompere la terapia con Zinbryta, ove necessario, e di indirizzare immediatamente il paziente ad un epatologo.

Qualora non si ottenga una risposta adeguata o il paziente non si sottoponga al monitoraggio programmato dei test della funzionalità epatica, si deve considerare la possibilità di interrompere la terapia.

Si deve usare cautela in caso di contemporanea somministrazione di Zynbryta con medicinali noti per il loro potenziale epatotossico, inclusi i medicinali senza obbligo di prescrizione e gli integratori erboristici, (vedere paragrafo 4.5).

Vedere il paragrafo 'Guida educativa', sotto riportato, per avere dettagli sulla Linea Guida relativa alla Gestione del Rischio Epatico per i Medici e la Scheda per il Paziente, che si raccomandano di utilizzare con questo medicinale.

Guida educativa

Tutti i medici che intendono prescrivere Zinbryta devono assicurarsi di conoscere la Linea Guida relativa alla Gestione del Rischio Epatico per i Medici, riguardante questo medicinale.

Il medico deve discutere il rischio di danno epatico con i pazienti e fornire loro la Scheda per il Paziente.

La Scheda informa i pazienti del rischio di danno epaticograve, nonché dei suoi possibili sintomi, in modo che siano consapevoli delle situazioni nelle quali devono contattare tempestivamente un operatore sanitario. Inoltre, la Scheda illustra la necessità di monitoraggio della funzionalità epatica ed educa il paziente circa l'importanza dell'aderenza agli esami del sangue mensili.

Reazioni cutanee

Con Zinbryta, sono stati riportati casi di reazioni cutanee, alcune delle quali gravi (ad esempio, eruzione esfoliativa, dermatite o eruzione cutanea tossica). Le reazioni cutanee si sono generalmente risolte con il trattamento medico standard, compreso il trattamento con steroidi per uso topico o sistemico. Qualora un paziente sviluppi un'eruzione cutanea diffusa o altamente infiammatoria, potrebbe rendersi necessario l'invio ad un dermatologo e l'interruzione del trattamento con Zinbryta (vedere paragrafo 4.8).

Depressione

Zinbryta deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disturbi depressivi pregressi o in atto. I pazienti trattati con Zinbryta devono essere avvertiti di riferire immediatamente, al proprio medico curante, qualsiasi sintomo di depressione insorgente o peggiorato e/o di ideazione suicidaria. Qualora un paziente sviluppi depressione severa e/o ideazione suicidaria, deve essere considerata l'interruzione del trattamento con Zinbryta (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni

Con Zinbryta, sono stati riportati casi di infezioni, alcuni dei quali gravi (ad esempio, polmonite e bronchite). Qualora si sviluppi un'infezione grave, potrebbe rendersi necessario sospendere la terapia con Zinbryta, fino a che l'infezione si sia risolta.

In pazienti trattati con Zinbryta, sono state riportate infezioni da tubercolosi. Nei pazienti che hanno avuto la tubercolosi o che vivono in zone endemiche della malattia, lo screening per la tubercolosi attiva deve essere eseguito prima di iniziare il trattamento, e i pazienti devono essere monitorati durante il trattamento.

Si deve considerare di ritardare l'inizio della terapia con Zinbryta nei pazienti con infezione grave, in fase attiva, (vedere paragrafo 4.8).

Zinbryta non è stato studiato in pazienti con sindromi da immunodeficienza.

Anemia emolitica autoimmune

In pazienti trattati con Zinbryta, è stata riportata anemia emolitica autoimmune che si è risolta con il trattamento standard e l'interruzione di Zinbryta.

Se un paziente sviluppa segni o sintomi di anemia emolitica autoimmune (ad es. pallore, stanchezza, urine scure, itterizia, dispnea), deve essere considerata la possibilità di consultare uno specialista e di interrompere Zinbryta (vedere paragrafo 4.8).

Patologie gastrointestinali

Con Zinbryta, sono stati riportati casi di colite. La colite è migliorata con l'interruzione di Zinbryta e il trattamento medico standard. È consigliabile indirizzare i pazienti che sviluppano i sintomi della colite (ad esempio, dolore addominale, febbre, diarrea prolungata), ad uno specialista (vedere paragrafo 4.8).

Linfopenia

Nei casi osservati durante gli studi clinici su Zinbryta, la linfopenia è stata per lo più da lieve a moderata ($\geq 500/\text{mm}^3$). Negli studi clinici con Zinbryta, non è stata osservata la linfopenia grave e prolungata ($< 500/\text{mm}^3$). Tuttavia, come precauzione, si raccomanda il monitoraggio completo dell'emocromo ogni 3 mesi.

Il rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), associato al trattamento con Zinbryta, non è stato stabilito.

Considerazioni correlate agli eccipienti

Questo medicinale contiene 0,14 mmol di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio" e può essere usato da pazienti sottoposti a dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non si prevede che Zinbryta venga metabolizzato da enzimi epatici o sia soggetto ad eliminazione renale. Esistono dati limitati sull'uso contemporaneo di Zinbryta con terapie sintomatiche per la sclerosi multipla.

Danno epatico

Casi di danno epatico si sono verificati in pazienti che assumevano contemporaneamente Zinbryta ed altri medicinaliepatotossici, sebbene il ruolo di tali medicinali sia incerto. Si raccomanda cautela in caso di somministrazione di Zinbryta con medicinali noti per il loro potenziale epatotossico, inclusi medicinali senza obbligo di prescrizione e integratori erboristici(vedere paragrafo 4.4).

Immunizzazione

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi, durante la terapia con Zinbryta, non è stata studiata. Si sconsiglia la vaccinazione con vaccini vivi, durante il trattamento e fino a 4 mesi dopo l'interruzione della terapia.

In uno studio clinico, i pazienti (n=90), in trattamento a lungo termine con Zinbryta, hanno prodotto una appropriata risposta immunitaria a un vaccino trivalente per l'influenza stagionale. La portata della risposta immunitaria al vaccino per l'influenza stagionale, nonché la percentuale di pazienti con sierconversione e siero protezione, è risultata coerente con quelle osservate in popolazioni di volontari sani. I pazienti con Zinbryta possono ricevere vaccini non vivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In donne in gravidanza, i dati relativi all'uso di Zinbryta sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Zinbryta non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che il beneficio potenziale giustifichi il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Dati tossicologici disponibili relativi a macachi cinomolghi in allattamento, hanno evidenziato l'escrezione di daclizumab beta nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Non è noto se Zinbryta sia escreto nel latte materno. Nonostante le IgG umane vengano secrete nel latte materno, i dati pubblicati suggeriscono che gli anticorpi nel latte materno, nella circolazione nel neonato e nel lattante non raggiungono quantità sostanziali. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Qualora, durante il trattamento con Zinbryta, una donna desideri allattare con latte materno, deve essere considerato il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Negli studi sugli animali, non è stato rilevato alcun impatto sulla fertilità maschile o femminile secondo valutazione tramite gli indici di fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non esistono dati sugli effetti di Zinbryta sulla fertilità nei soggetti umani.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zinbryta non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nello studio controllato con placebo (lo studio SELECT), 417 pazienti hanno ricevuto Zinbryta (150 mg, n=208; 300 mg, n=209; ogni 4 settimane), per un periodo massimo di 1 anno. Nello studio

controllato con farmaco attivo (lo studio DECIDE), 919 pazienti hanno ricevuto Zinbryta (150 mg, ogni 4 settimane) e 922 pazienti hanno ricevuto interferone beta-1a intramuscolo (30 microgrammi alla settimana), per un minimo di 2 anni e un massimo di 3 anni.

Nei pazienti trattati con Zinbryta, le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione della terapia, sono state le reazioni epatiche, compreso l'aumento delle transaminasi sieriche (5%), e le reazioni cutanee (4%) (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse più comuni riportate per Zinbryta sono state eruzione cutanea, alanina aminotransferasi (ALT) aumentata, depressione, nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, influenza, dolore orofaringeo e linfadenopatia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al medicinale (ADR), sono presentate secondo la terminologia MedDRA raccomandata nella classificazione per sistemi ed organi (MedDRA), in ordine di frequenza e incidenza. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse vengono presentate in ordine di gravità decrescente. L'incidenza delle reazioni avverse è espressa secondo le seguenti categorie:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Molto raro ($< 1/10.000$)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella 1: Reazioni avverse riportate per Zinbryta 150mg

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie aereesuperiori†	Molto comune
	Nasofaringite†	Molto comune
	Polmonite	Comune
	Infezione delle vie respiratorie	Comune
	Bronchite	Comune
	Infezione virale	Comune
	Influenza†	Comune
	Laringite	Comune
	Tonsillite†	Comune
	Faringite	Comune
	Follicolite	Comune
	Rinite*	Comune
	Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia†
Linfoadenite		Comune
Anemia*		Comune
Anemia emolitica autoimmune		Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Sarcoidosi	Non comune
Disturbi psichiatrici	Depressione*	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore orofaringeo†	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
	Colite	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite	Comune
	Dermatite allergica	Comune
	Eczema†	Comune
	Psoriasi	Comune
	Dermatite seborroica†	Comune
	Esfoliazione cutanea	Comune
	Eruzione cutanea*†	Comune
	Eruzione maculo-papulosa	Comune
	Acne†	Comune
	Eritema	Comune
	Prurito	Comune
	Cute secca	Comune
	Eruzione esfoliativa	Non comune
	Eruzione cutanea tossica	Non comune
	Eczema nummulare	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia*	Comune
Patologie epatobiliari	Transaminasi aumentate	Molto comune
	Epatite autoimmune	Non comune
	Epatite fulminante	Non nota
Esami diagnostici	Prova di funzionalità epatica anormale	Molto comune
	Conta linfocitaria diminuita	Comune

*Osservato con incidenza superiore al $\geq 2\%$ rispetto al placebo

†Osservato con incidenza superiore al $\geq 2\%$ rispetto a interferone beta-1a (intramuscolo)

Descrizioni di reazioni avverse selezionate

Danno epatico

In pazienti trattati con Zinbryta si è manifestato danno epatico grave, inclusi casi fatali di epatite autoimmune e insufficienza epatica fulminante. Negli studi clinici, sono state osservate reazioni gravi, compresa l'epatite autoimmune, l'epatite e l'itterizia nell'1,7% dei pazienti.

Negli studi clinici, si sono osservati aumenti delle transaminasi sieriche, in qualsiasi momento durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'ultima dose di Zinbryta. Nella maggior parte dei pazienti tali aumenti sono stati moderati, al di sotto o fino a 3 volte l'ULN e si sono risolti spontaneamente. Negli studi clinici, è stato riportato un aumento dell'incidenza degli innalzamenti dei valori di ALT o AST, con maggiore frequenza in pazienti trattati con Zinbryta, rispetto al placebo o a interferone beta-1a (intramuscolo). L'incidenza di interruzione della terapia a causa di disturbi epatici correlati al medicinale, è stata del 5% nei pazienti trattati con Zinbryta e del 4% con interferone beta-1a (intramuscolo).

Tabella 2. Incidenze cumulative dei picchi di aumento dei valori di ALT o AST (sulla base dei dati di laboratorio), osservate negli studi clinici

	Daclizumab 150 mg (N = 1943)	Interferone beta- 1a (N = 922)	Placebo (N = 204)
Esposizione totale (soggetto/anno)	7011	1884	210
≥ 3 volte l'ULN	13,6%	8,5%	3,4%
> 5 volte l'ULN	9,0%	3,4%	0,5%
> 10 volte l'ULN	4,3%	1,3%	0,0%
> 20 volte l'ULN	1,4%	0,4%	0,0%
AST o ALT ≥ 3 volte ULN e bilirubina totale ≥ 2 volte ULN	0,77%	0,1%	0,5%

Reazioni cutanee

Negli studi clinici, Zinbryta ha aumentato l'incidenza delle reazioni cutanee [18% rispetto al 13% (placebo); 37% rispetto al 19% (interferone beta-1a, intramuscolo)] e delle reazioni cutanee gravi [<1% rispetto allo 0% (placebo); 2% rispetto a <1% (interferone beta-1a, intramuscolo)] rispetto al placebo e a interferone beta-1a (intramuscolo).

Le reazioni cutanee più comuni sono state eruzione cutanea, dermatite ed eczema. La maggioranza dei pazienti ha manifestato reazioni cutanee di gravità da lieve a moderata. Nei pazienti trattati con Zinbryta, l'interruzione della terapia a causa di reazioni cutanee è stata del 4%.

Depressione

Negli studi clinici, Zinbryta ha aumentato l'incidenza della depressione [5% rispetto a 1% (placebo); 8% rispetto al 6% (interferone beta-1a, intramuscolo)]; con Zinbryta, l'incidenza di reazioni gravi di depressione è stata di <1%.

Infezioni

Negli studi clinici, Zinbryta ha aumentato l'incidenza delle infezioni [50% rispetto al 44% (placebo) e 65% rispetto al 57% (interferone beta-1a, intramuscolo)] e delle infezioni gravi [3% rispetto a 0% (placebo); 4% rispetto al 2% (interferone beta-1a, intramuscolo)] rispetto al placebo e ad interferone beta-1a (intramuscolo). La tipologia più comune di infezioni sono state le infezioni del tratto respiratorio superiore e le infezioni virali. La durata mediana è stata simile tra i gruppi in trattamento. Il tasso delle infezioni e delle infezioni gravi non è aumentato nel tempo. La maggior parte dei pazienti con infezioni ha continuato la terapia con Zinbryta. L'interruzione della terapia con Zinbryta a causa delle infezioni è stata di <1%.

Anemia emolitica autoimmune

Negli studi clinici, l'anemia emolitica autoimmune è stata segnalata in < 1% dei pazienti trattati con Zinbryta.

Patologie gastrointestinali

Negli studi clinici, è stato riportato un aumento dell'incidenza di colite grave (<1%) in pazienti trattati con Zinbryta.

Linfoadenopatia

Negli studi clinici, Zinbryta ha aumentato l'incidenza di linfoadenopatia, la cui insorgenza si è manifestata nell'arco del periodo di trattamento. Nei pazienti trattati con Zinbryta, l'interruzione della terapia a causa di linfoadenopatia è stato di <1%. La maggior parte dei pazienti con linfoadenopatia ha continuato la terapia con Zinbryta, e la maggioranza dei casi si è risolta entro 3 mesi.

Immunogenicità

Nello studio DECIDE (vedere paragrafo 5.1), i pazienti sono stati sottoposti a test per gli anticorpi anti-farmaco (daclizumab beta) alla 4° settimana e successivamente ogni 3 mesi circa. Sono stati osservati anticorpi anti-farmaco e anticorpi neutralizzanti, derivanti dal trattamento, rispettivamente, nel 19% (175/913) e nell'8% (71/913) dei pazienti in studio. Nella maggioranza dei casi, le risposte anticorpali anti-farmaco derivanti dal trattamento, sono state transitorie (12% [110/913]) e, per la restante minoranza, (7% [65/913]) sono state persistenti. Tra i pazienti valutabili, le risposte con anticorpi neutralizzanti derivanti dal trattamento, sono state in maggioranza transitorie (6% [56 di 913]), mentre il 2% dei pazienti (15 di 913) ha manifestato risposte persistenti. Le risposte anticorpali anti-farmaco e anticorpi neutralizzanti derivanti dal trattamento, si sono verificate prevalentemente durante il primo anno di trattamento e la loro frequenza è diminuita con la prosecuzione del trattamento con Zinbryta.

Nei pazienti con anticorpi neutralizzanti, la *clearance* di daclizumab beta è aumentata in media del 19% (vedere paragrafo 5.2). Non vi è stata alcuna correlazione apparente tra lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti e anticorpi anti-farmaco e la risposta clinica, le reazioni avverse o il profilo farmacodinamico di daclizumab beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza riferita al sovradosaggio, è limitata. La sicurezza delle dosi al di sopra di 300 mg, somministrate per via sottocutanea, e di 400 mg somministrate per via endovenosa, non è stata valutata. Le dosi inferiori a tale livello sono state ben tollerate, senza evidenze di tossicità acuta. Nei pazienti con SM si prevede che, oltre tali livelli, le potenziali reazioni avverse siano coerenti con il profilo di sicurezza per daclizumab beta.

Gestione

In caso di sovradosaggio, i pazienti possono necessitare di appropriate cure mediche e devono ricevere un'adeguata terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori delle interleuchine, codice ATC: L04AC01

Meccanismo d'azione

Daclizumab beta è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato, che si lega a CD25 (IL-2R α) e inibisce il legame tra IL-2 e CD25. Daclizumab beta modula il segnale dell'IL-2 bloccando il segnale del recettore dell'IL-2 ad alta affinità, CD25-dipendente, con conseguente disponibilità di maggiori livelli di IL-2 per il segnale attraverso il recettore dell'IL-2 ad affinità intermedia. Gli effetti fondamentali di tale modulazione della via del segnale dell'IL-2, potenzialmente correlati, nella SM, agli effetti terapeutici di daclizumab beta, comprendono l'antagonismo selettivo delle risposte delle cellule-T attivate, e l'espansione delle cellule immunoregolatrici CD56^{bright} "natural killer" (NK), che hanno mostrato di diminuire selettivamente i linfociti T attivati. Si ritiene che tali effetti immunomodulatori di daclizumab beta possano contribuire alla riduzione della patologia del SNC nella sclerosi multipla e possano, pertanto, ridurre le recidive e la progressione della disabilità.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici, gli effetti farmacodinamici di Zinbryta 150 mg, somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane, sono risultati coerenti con la modulazione della segnalazione di IL-2, come è stato evidenziato dalla rapida e sostenuta saturazione dei recettori CD25 target sulle cellule T circolanti e un sostenuto aumento di circa il doppio della concentrazione sierica di IL-2. Inoltre, è stato osservato un aumento delle cellule CD56^{bright} NK e una diminuzione delle cellule T regolatorie (definite come cellule T CD4⁺CD127^{low}FoxP3⁺) entro 2 settimane dalla prima dose, con un sostenuto aumento, durante la fase di trattamento, di 5 volte del numero delle cellule CD56^{bright} NK, rispetto al basale e una diminuzione di circa il 60% delle cellule T regolatorie e con ritorno ai livelli basali circa 20-24 settimane dopo l'ultima dose. Durante il trattamento con Zinbryta, le medie delle conte cellulari dei maggiori sottogruppi immunitari (cellule T, B, e NK) sono rimaste entro intervalli normali; durante il primo anno di trattamento, la conta linfocitaria totale, quella delle cellule T e B, è diminuita in media di $\leq 10\%$, rispetto al basale. Le conte linfocitarie totali sono ritornate ai livelli basali circa 8-12 settimane dopo l'ultima dose di Zinbryta (150mg). Nello studio SELECT, Conte linfocitarie totali $< 0,8 \times 10^9$ cellule/L ([Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE] Grado 2; almeno una misurazione), si sono verificate nel 4% dei pazienti trattati con placebo e nel 5% dei pazienti trattati con Zinbryta, mentre nello studio DECIDE, nel 9% dei pazienti trattati con interferone beta-1a (intramuscolo) e nell'8% dei pazienti trattati con Zinbryta. Le conte delle cellule NK totali sono aumentate di circa 1,5 volte in conseguenza della variazione nelle cellule CD56^{bright} NK.

Efficacia e sicurezza clinica

Nei pazienti con RMS, l'efficacia di Zinbryta è stata dimostrata in due studi (SELECT e DECIDE). Lo studio SELECT era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con Zinbryta 150 mg (n=208), oppure 300 mg (n=209), rispetto al placebo (n=204), ogni 4 settimane per 52 settimane. Lo studio DECIDE era uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con farmaco attivo, con Zinbryta 150 mg ogni 4 settimane (n=919), rispetto a interferone beta-1a (intramuscolo) 30 microgrammi alla settimana (n=922), per un minimo di 2 e un massimo di 3 anni (da 96 a 144 settimane). I disegni degli studi e le caratteristiche di base sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3: Disegno dello studio e caratteristiche di base per lo studio SELECT e lo studio DECIDE

Nome dello studio	SELECT	DECIDE
Disegno dello studio		
Durata del Trattamento	52 settimane	Da 96 a 144 settimane
Storia della patologia	Pazienti con RMS, con almeno 1 ricaduta [clinica e/o risonanza magnetica (RM)] durante l'anno, precedente la randomizzazione e con punteggio EDSS tra 0 e 5,0. Per DECIDE, si richiedevano almeno 2 recidive (una delle quali recidiva clinica) entro i 3 anni precedenti	
Caratteristiche di base		
Età media (anni)	35,7	36,3
Durata media della patologia (anni)	4,1	4,2
Numero medio di recidive nei 12 mesi precedenti lo studio	1,4	1,6
Punteggio mediano EDSS	2,5	2,0
Percentuale con EDSS \geq 3,5	36%	30%
Percentuale con \geq 1 lesione captante Gd (media)	44% (1,8)	46% (2,1)
Percentuale \geq 2 recidive nell'anno precedente lo studio	31%	46%
Percentuale di pazienti precedentemente trattati con DMT (disease-modifying therapy)	20%	41%

I risultati dello studio SELECT sono presentati nella Tabella 4. Il trattamento con Zinbrya 150 mg ogni 4 settimane, ha ridotto significativamente il tasso annualizzato di recidiva (ARR) e il rischio di recidiva, rispetto al placebo. Inoltre, nei pazienti trattati con Zinbrya, è stato osservato un effetto statisticamente significativo sulla progressione della disabilità confermata a 24 settimane, con rapporto di rischio (*hazard ratio*) di 0,24 [IC al 95%: 0,09; 0,63]. La dose da 300 mg non ha fornito ulteriori benefici rispetto alla dose da 150 mg.

Tabella 4: Risultati clinici e di RM dello studio SELECT (a 52 settimane)

	Placebo	Zinbrya 150 mg	Valore p
Endpoints clinici			
Numero di pazienti	196	201	
Tasso annualizzato di recidive	0,458	0,211	
Rapporto di rischio (<i>hazard ratio</i>)* [IC al 95%]		0,461 [0,318; 0,668]	p<0,0001
Percentuale di pazienti senza recidive	64%	81%	
Rapporto di rischio (<i>hazard ratio</i>) [IC al 95%]		0,45 [0,30; 0,67]	p<0,0001
Percentuale di progressione della disabilità, confermata a 24 settimane	11%	2,6%	p=0,0037
Rapporto di rischio (<i>hazard ratio</i>) [IC al 95%]		0,24 [0,09; 0,63]	

Percentuale con progressione della disabilità confermata a 12 settimane	13%	6%	
Rapporto di rischio (<i>hazard ratio</i>) [IC al 95%]		0,43 [0,21; 0,88]	p=0,0211
Variazione media del punteggio della scala di impatto fisico MSIS-29	Peggioramento di 3,0 punti	Miglioramento di 1,0 punti	p=0,0008
Endpoint di risonanza magnetica (RM) #			
Numero medio di lesioni iperintense in T2 nuove o ingrandite recentemente	8,13	2,4	
Tasso medio di lesioni [IC al 95%]		0,30 [0,22; 0,40]	p<0,0001
Numero medio di nuove lesioni in T1 captanti Gadolinio tra 8 e 24 settimane (agli esami di RM mensili)	4,79	1,46	
Tasso medio di lesioni [IC al 95%]		0,31 [0,20; 0,48]	p<0,0001

* Rapporto di rischio (*hazard ratio*) relativo del rischio di recidiva

#L'analisi tramite RM ha utilizzato un insieme di dati valutabili per ciascun endpoint; T1 Gd-captanti: popolazione a RM intensiva

La Tabella 5 e le Figure 1-2 riportano i risultati dello studio DECIDE. Zinbryta ha ridotto in modo significativo l'ARR e il rischio di recidiva, rispetto ai pazienti trattati con interferone beta-1a (intramuscolo). Inoltre, nei pazienti trattati con Zinbryta, è stato osservato un effetto statisticamente significativo sulla progressione della disabilità confermata a 24 settimane, con rapporto di rischio (*hazard ratio*) di 0,73 [IC al 95%: 0,55, 0,98]. Alla settimana 96, Zinbryta ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del numero di lesioni iperintense in T2, nuove o recentemente ingranditesi, del numero di nuove lesioni T1 captanti Gadolinio e del numero medio di nuove lesioni T1 ipointense. Inoltre, Zinbryta ha ridotto il peggioramento, clinicamente significativo, dell'impatto fisico della SM riportato dai pazienti, (peggioremento $\geq 7,5$ punti, rispetto al basale, alla settimana 96, nel punteggio della scala di impatto fisico MSIS-29), rispetto a interferone beta-1a (intramuscolo).

Tabella 5: Risultati clinici e di RM dello studio DECIDE (da 96 a 144 settimane)
(I valori si riferiscono ai risultati a 96 settimane, se non diversamente specificato)

	Interferone beta-1a (intramuscolo) 30 microgrammi	Zinbryta 150 mg	Valore p
Endpoint clinici			
Numero di pazienti	922	919	
Tasso annualizzato di recidive*	0,393	0,216	
Rapporto di rischio (<i>hazard ratio</i>)* [IC al 95%]		0,550 [0,469; 0,645]	p<0,0001
Percentuale di pazienti senza recidive	59%	73%	
Rapporto di rischio (<i>hazard ratio</i>)##* [IC al 95%]		0,59 [0,50; 0,69]	p<0,0001

Percentuale con progressione della disabilità confermata a 24 settimane	12%	9%	
Rapporto di rischio (<i>hazard ratio</i>)* [IC al 95%]		0,73 [0,55; 0,98]	p=0,03
Percentuale con progressione della disabilità confermata a 12 settimane	14%	12%	
Rapporto di rischio (<i>hazard ratio</i>)* [IC al 95%]		0,84 [0,66; 1,07]	p=0,16
Percentuale di pazienti con peggioramento clinicamente significativo del punteggio nella scala di impatto fisico MSIS-29 ($\geq 7,5$ punti)	23%	19%	
Odds ratio [IC al 95%]		0,76 [0,60; 0,95]	p=0,018
Endpoint di risonanza magnetica (RM)†			
Numero medio di lesioni iperintense in T2 nuove o ingrandite recentemente	9,44	4,31	
Tasso medio di lesioni [IC al 95%]		0,46 [0,39; 0,53]	p<0,0001
Numero medio di nuove lesioni in T1 captanti Gadolinio	1,0	0,4	
Odds ratio [IC al 95%]		0,25 [0,20; 0,32]	p<0,0001
Numero medio di nuove lesioni ipointense in T1	4,43	2,13	
Tasso medio di lesioni [IC al 95%]		0,48 [0,42; 0,55]	p<0,0001

*Tassi e riduzioni del rischio/endpoints sono calcolati nell'arco del periodo di trattamento fino a 144 settimane.

Hazard ratio del rischio di recidiva.

† L'analisi tramite RM ha utilizzato un insieme di dati valutabili per ciascun endpoint

Le analisi dei sottogruppi degli studi SELECT e DECIDE hanno dimostrato un effetto coerente di Zinbryta rispetto al placebo e a interferone beta-1a (intramuscolo) tra i diversi sottogruppi, definiti secondo le caratteristiche demografiche e della SM. Nell'analisi dei sottogruppi dello studio DECIDE, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa dell'ARR, rispetto all'interferone beta-1a (intramuscolo) e del numero di lesioni in T2 iperintense, nuove o recentemente ingranditesi, tra i diversi sottogruppi (sesso, età, precedente terapia modificante la malattia per la SM, e livelli di attività della malattia).

Sebbene l'effetto sulla progressione della disabilità è stato osservato principalmente in pazienti con EDSS al basale <3,5, è stata mostrata evidenza di efficacia nei pazienti con SM recidivante secondaria progressiva (SPMS), definita da EDSS al basale $\geq 3,5$ e almeno uno dei seguenti tre parametri: peggioramento del punteggio EDSS confermato a 24 settimane, o peggioramento $\geq 20\%$ del Timed 25-foot Walk (T25FW), o peggioramento $\geq 20\%$ del 9-Hole Peg Test (9-HPT).

Efficacia nei pazienti con elevata attività di malattia

L'elevata attività di malattia era definita come segue:

- Pazienti con 2 o più recidive in 1 anno, e con 1 o più lesioni captanti Gd all'esame di RM cerebrale, o
- Pazienti non responsivi ad un precedente ed adeguato ciclo terapeutico completo (almeno un anno di trattamento) con terapia modificante la malattia (DMT), con almeno 1 recidiva, in corso di terapia, nell'anno precedente e almeno 9 lesioni iperintense in T2, all'esame di RM del cranio, o almeno 1 lesione captante Gd, o con tasso di recidive nell'anno precedente invariato o aumentato rispetto ai precedenti 2 anni.

I dati dello studio clinico DECIDE hanno dimostrato effetti del trattamento coerenti nel sottogruppo ad elevata attività di malattia. Zinbryta (n=404) ha portato a riduzioni dell'ARR (rate ratio 0,52 [95% IC: 0,42; 0,64], $p < 0,0001$), del numero di lesioni in T2 iperintense, nuove o recentemente ingranditesi (tasso medio di lesioni 0,46 [95% IC: 0,37; 0,57], $p < 0,0001$), e della progressione della disabilità confermata a 24 settimane (hazard ratio 0,60 [95% IC: 0,40; 0,89], $p = 0,012$), rispetto ad interferone beta-1a (intramuscolo) (n=440).

Medicinale non più autorizzato

Figura 1: Percentuale di pazienti senza recidive (studio DECIDE)

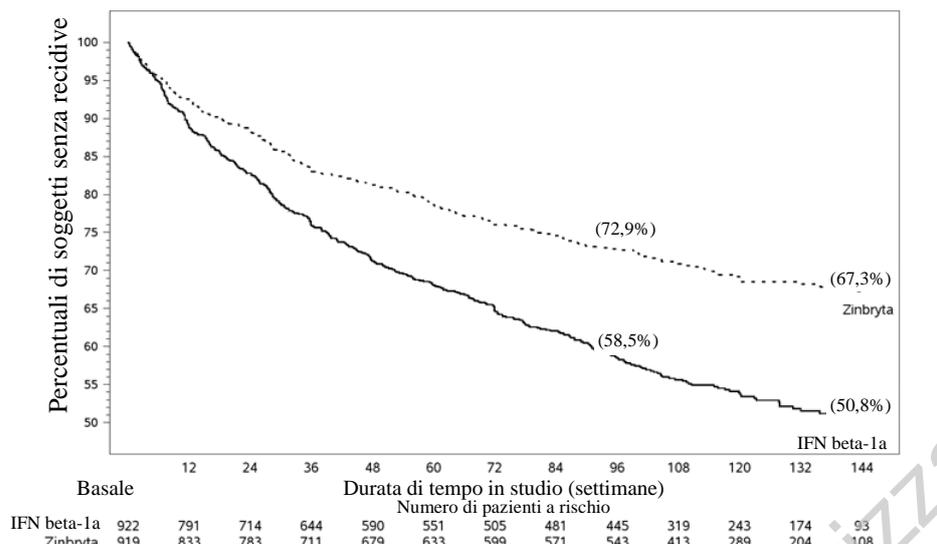
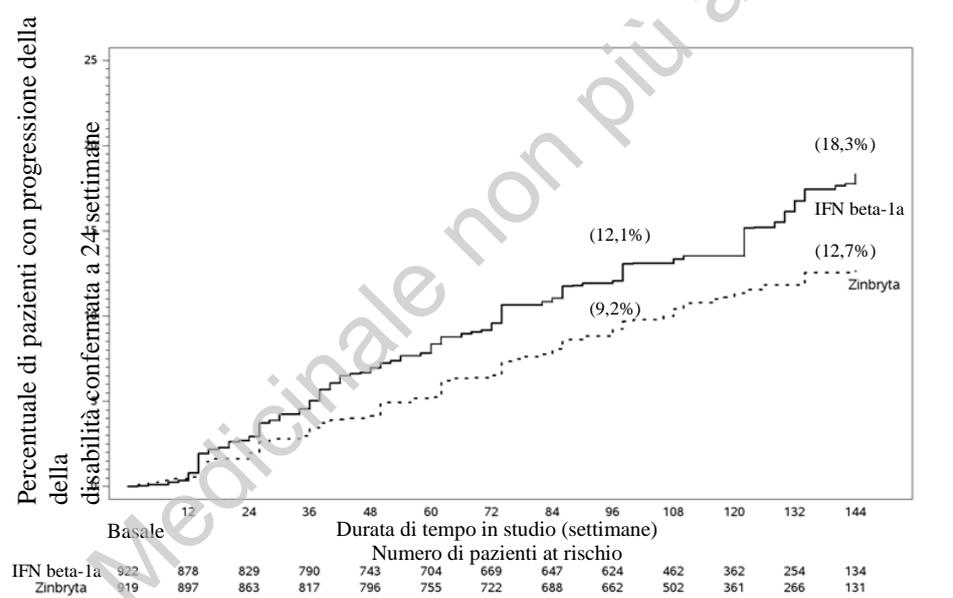


Figura 2: Percentuale di pazienti con progressione della disabilità confermata a 24 settimane (studio DECIDE)



Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zinbryta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di daclizumab beta è ben descritta da un modello bi compartimentale, con assorbimento ed eliminazione di primo ordine.

Assorbimento

A seguito della somministrazione sottocutanea di daclizumab beta, il tempo mediano per raggiungere le concentrazioni sieriche massime (T_{max}) variava da 5 a 7 giorni. La biodisponibilità assoluta di daclizumab beta 150 mg, somministrato per via sottocutanea, è stata di circa il 90%, sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione della somministrazione sottocutanea ed endovenosa nei diversi studi.

Distribuzione

A seguito della somministrazione sottocutanea di daclizumab beta 150 mg ogni 4 settimane, le concentrazioni sieriche di daclizumab beta allo stato stazionario venivano raggiunte alla 4^a dose e l'accumulo di daclizumab beta era di circa 2,5 volte rispetto a quello di una dose singola. Allo stato stazionario, i valori medi di concentrazione sierica massima (C_{max}), concentrazione sierica minima (C_{min}) e area sotto la curva concentrazione sierica-tempo di daclizumab beta, nell'intervallo tra somministrazioni (AUC_{tau}) erano, rispettivamente, circa 30 microgrammi/ml, 15 microgrammi/ml e 640 microgrammi/ml/giorno, con una variabilità tra pazienti (% CV) di circa il 40%.

Sulla base di diversi studi di analisi di farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione di daclizumab beta, allo stato stazionario, è di 6,34 l, in un paziente con peso corporeo di 68 kg (mediana approssimativa dei pazienti valutati). Questo piccolo volume di distribuzione indica che daclizumab beta è principalmente confinato agli spazi vascolari e interstiziali.

Biotrasformazione

L'esatto processo metabolico di daclizumab beta non è stato caratterizzato. In quanto anticorpo monoclonale IgG1, si ipotizza che daclizumab beta venga catabolizzato a peptidi e aminoacidi, allo stesso modo come per la IgG endogena. Non si prevede un metabolismo di daclizumab beta mediato dagli enzimi epatici, come gli isoenzimi CYP (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

In quanto anticorpo monoclonale IgG1, non è previsto che daclizumab beta sia soggetto ad eliminazione renale.

Sulla base di diversi studi di analisi di farmacocinetica di popolazioni, la clearance di daclizumab beta è di 0,212 l/giorno, con un valore di emivita terminale di circa 21 giorni. Nei pazienti che hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti, la clearance di daclizumab beta era, in media, superiore del 19% (vedere paragrafo 4.8 Immunogenicità).

Linearità/Non linearità

Coerentemente con i risultati degli studi individuali, un'analisi di farmacocinetica di popolazione, ha indicato, nei diversi studi, che l'esposizione a daclizumab beta è più che proporzionale alla dose, nell'intervallo di dosaggio da 50 mg a 100 mg, per via sottocutanea, ed è proporzionale alla dose nell'intervallo di dosaggio da 100 mg a 300 mg, per via sottocutanea.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Entro i regimi studiati di daclizumab beta 150 mg e 300 mg, somministrato per via sottocutanea, ogni 4 settimane in pazienti con SM, non è stata osservata una chiara relazione tra l'esposizione a daclizumab beta e gli endpoints di efficacia clinica (ARR, lesioni in T2 e lesioni captanti Gd) o gli endpoints di sicurezza d'interesse (stato di infezioni gravi, reazioni avverse cutanee moderate o gravi, e valori di AST/ALT > 5 volte l'ULN).

Popolazioni speciali

Danno renale o compromissione epatica

Nei pazienti con danno renale o compromissione epatica, non sono stati condotti studi per la valutazione della farmacocinetica di daclizumab beta. Non è previsto che daclizumab beta sia soggetto a eliminazione renale o sia metabolizzato dagli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.2).

Peso

Sulla base di diversi studi di analisi di farmacocinetica di popolazioni, nella clearance di daclizumab beta, il peso corporeo influiva per meno del 40% sulla variabilità tra pazienti. Nell'efficacia clinica o nella sicurezza, nello studio DECIDE non sono state osservate differenze significative tra i sottogruppi di pazienti con SM, sulla base del quartile di peso.

Età e sesso

Sulla base di diversi studi di analisi di farmacocinetica di popolazioni, la farmacocinetica di daclizumab beta non era influenzata dall'età (intervallo: da 18 a 66 anni; n=1670) o dal sesso (n=567 maschi e 1103 femmine).

Etnia

Non sono state osservate differenze nella farmacocinetica tra volontari sani giapponesi e caucasici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici di sicurezza sono stati condotti su macachi cinomolghi, per via della specificità di specie, in quanto daclizumab beta si lega soltanto ai CD25 nei soggetti umani o nei primati.

Carcinogenesi

Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità di daclizumab beta. In due studi su primati della durata di 9 mesi, non sono stati osservati tessuti pre-neoplastici o neoplastici.

Mutagenesi

Non sono stati condotti studi sulla genotossicità.

Tossicità riproduttiva

Daclizumab beta non ha influito sulla capacità riproduttiva dei maschi e delle femmine di macachi cinomolghi (AUC, nelle femmine e nei maschi, rispettivamente, fino a 85 e 100 volte superiore all'esposizione alla dose clinica). Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo del feto e non vi sono state evidenze di teratogenicità. Daclizumab beta non ha influito sullo sviluppo peri- e post-natale della prole, dalla nascita fino a 6 mesi. In questi studi, l'esposizione (AUC) variava da 55 a 140 volte quella osservata con la dose clinica. Daclizumab beta è stato rilevato nel latte di 11/14 primati in allattamento, a livelli <0,122% rispetto ai livelli sierici materni, e non sono state osservate reazioni avverse nella prole.

Tossicologia

In due studi della durata di 9 mesi, condotti su macachi cinomolghi, daclizumab beta è stato somministrato per via sottocutanea a dosi bisettimanali di 10-200 mg/kg.

La somministrazione cronica di daclizumab beta, a tutte le dosi, ha aumentato l'incidenza di effetti cutanei (rispetto a quanto osservato negli animali del gruppo di controllo). Tali effetti (chiazze di pelle secca, arrossata, gonfia, rispetto al gruppo di controllo, microscopicamente correlate ad acantosi/ipercheratosi e infiammazione da sub-acuta a cronica), sono stati caratterizzati prevalentemente come lievi o moderati, mentre un solo caso è stato valutato grave.

Un aumento dose-dipendente dell'incidenza di aggregati microgliali, al di sopra del livello basale, è stato osservato nel cervello e nella colonna vertebrale di primati trattati con dose ≥ 35 mg/kg, (AUC 27 volte superiore alla dose clinica). Evidenze di reversibilità sono state osservate a seguito di un periodo di recupero fino a 12 settimane. Nei primati, l'incidenza o la gravità degli aggregati

microgliali non sono aumentate con il prolungamento della terapia e tali aggregati non sono stati associati a danno neuronale o a effetti neurocomportamentali. Nei primati, un piccolo sottogruppo di aggregati microgliali è stato associato a microemorragie, ma senza evidenti sequele funzionali.

Studi sperimentali in vitro indicano che gli aggregati microgliali non sono dovuti a un effetto diretto di daclizumab beta sulle cellule microgliali, ma probabilmente sono attribuibili a un aumento della biodisponibilità locale di IL-2.

Non è nota la rilevanza clinica degli aggregati microgliali; tuttavia, nei primati non sono stati osservati effetti neurologici deleteri attribuiti ai mutamenti microscopici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio succinato
Acido succinico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Zinbryta può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30°C), nella confezione originale, per 30 giorni.

Non riporre Zinbryta in frigorifero dopo averlo riscaldato a temperatura ambiente.

Zinbryta deve essere gettato via se è stato conservato fuori dal frigorifero per più di 30 giorni in totale, o se non si è sicuri di quanto tempo sia stato conservato a temperatura ambiente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Vedere paragrafo 6.3 per ulteriori informazioni sulla conservazione a temperatura ambiente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una siringa preriempita di vetro (Tipo 1), dotata di tappo di gomma e copriago rigido in materiale termoplastico, contenente 1 ml di soluzione. La siringa è dotata di un ago già inserito da 29 gauge e 12,7 mm.

Contenuto delle confezioni:

- Confezione contenente una siringa preriempita da 150 mg.
- Confezione multipla per 3 mesi di trattamento, contenente tre siringhe preriempite da 150 mg (3 scatole contenenti 1 siringa ciascuna).

Una siringa preriempita di Zinbryta è contenuta all'interno di un iniettore a penna con funzionamento a molla, denominato Zinbryta Pen. La siringa contenuta nella penna è una siringa preriempita di vetro (Tipo 1), dotata di tappo di gomma e copriago rigido in materiale termoplastico, contenente 1 ml di soluzione. La siringa è dotata di un ago già inserito da 29 gauge e 12,7 mm.

Contenuto delle confezioni:

- Confezione contenente una penna preriempita da 150 mg.
- Confezione multipla per 3 mesi di trattamento contenente tre penne preriempite da 150 mg (3 scatole contenenti 1 penna ciascuna).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1 luglio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
STATI UNITI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Linea Guida di Gestione del Rischio Epatico per i Medici, Scheda per il Paziente e Modulo Informativo

Prima del lancio di Zinbryta in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, comprese le comunicazioni con i media, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro dell'UE in cui Zinbryta è commercializzato, a tutti i medici prescrittori sia fornito un pacchetto educativo, finalizzato a prevenire e/o minimizzare il rischio di danno epatico grave (potenzialmente rischioso per la vita, o fatale) e ad informare i pazienti in merito all'imprevedibilità di tali eventi, e contenente gli elementi di seguito indicati:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e foglio illustrativo;
- Linea Guida di Gestione del Rischio Epatico per i Medici;
- Scheda per il Paziente;
- Modulo Informativo.

La Linea Guida di Gestione del Rischio Epatico per i Medici, deve informare gli operatori sanitari in merito a:

- Il rischio di danno epatico grave, imprevedibile e potenzialmente fatale, in qualsiasi momento durante il trattamento e fino a diversi mesi dopo l'ultima dose;
- La controindicazione in tutti i pazienti con epatopatia o compromissione epatica, preesistenti;
- La raccomandazione di non iniziare il trattamento in pazienti affetti da patologie autoimmuni (diverse dalla sclerosi multipla);
- La necessità di eseguire i test per l'epatite B e C prima di iniziare il trattamento, e di raccomandare ai pazienti che risultano positivi ai test per l'infezione da HBV o HCV di consultare un medico esperto nel trattamento di tali patologie;
- La raccomandazione di non iniziare il trattamento con Zinbryta in pazienti con valori di ALT o AST ≥ 2 volte l'ULN e di interrompere il trattamento in pazienti con valori di ALT o AST > 3 volte l'ULN;
- L'importanza di monitorare la funzionalità epatica (livelli di AST, ALT e bilirubina totale) almeno mensilmente (o con maggiore frequenza, se clinicamente indicato), in maniera quanto più ravvicinata possibile prima di ogni somministrazione del trattamento e per un periodo fino a sei mesi dopo l'ultima dose;
- La gestione dei pazienti trattati con Zinbryta, che presentano segni e sintomi di potenziale danno epatico, include l'interruzione del trattamento, la potenziale considerazione di una terapia supplementare ed il sollecito invio del paziente a un epatologo;
- La necessità di agire con cautela riguardo al contemporaneo uso di altre terapie farmacologiche epatotossiche;

- La necessità di fornire al paziente la Scheda per il Paziente e il Modulo Informativo, discuterne il contenuto prima di iniziare il trattamento con Zinbryta, informandolo riguardo al rischio di danno epatico, alla necessità di un monitoraggio periodico e ai segni o sintomi indicativi di compromissione epatica.

La **Scheda per il Paziente** deve:

- Essere progettata per permettere al medico di presentare le informazioni in modo semplice al paziente;
- Informare i pazienti in merito al rischio di danno epatico grave, imprevedibile e potenzialmente fatale, in qualsiasi momento durante il trattamento e fino a diversi mesi dopo il trattamento;
- Informare i pazienti della necessità di monitorare la funzionalità epatica durante il trattamento e per un periodo fino a 6 mesi dopo l'ultima dose di Zinbryta;
- Istruire il paziente sull'importanza di:
 - Sottoporsi ai tests della funzionalità epatica con cadenza mensile (o con maggiore frequenza, se clinicamente indicato durante il trattamento);
 - Riconoscere i sintomi e i segni di un possibile danno epatico, in modo da essere consapevole delle situazioni nelle quali è necessario contattare tempestivamente il medico;

Il **Modulo Informativo** ha lo scopo di fornire ai pazienti informazioni in merito al rischio di danno epatico grave e deve contenere i seguenti elementi:

- Prima di (ri)iniziare il trattamento, conferma di:
 - Un colloquio tra il medico e il paziente, riguardo al rischio di danno epatico grave e potenzialmente fatale e alla natura imprevedibile di tali reazioni, nonché in merito alla possibilità di dover cambiare trattamento in caso di livelli di ALT o AST > 3 volte l'ULN;
 - Comprensione da parte del paziente delle informazioni fornite relative al rischio;
 - Ricezione di una copia del Modulo Informativo;
 - Ricezione della Scheda per il Paziente;
- Importanza di monitorare la funzione epatica almeno mensilmente nel corso del trattamento (o con maggiore frequenza, se clinicamente indicato) e per un periodo fino a 6 mesi dopo l'ultima dose;
- Importanza di rilevare segni e sintomi che potrebbero indicare un danno epatico e, in caso di loro comparsa, di contattare immediatamente il proprio medico;
- Dati del paziente, firma e data
- Nome del medico prescrittore, firma e data.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zinbryta 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Zinbryta 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
daclizumab beta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 150 mg di daclizumab beta in 1 ml.
Ogni penna preriempita contiene 150 mg di daclizumab beta in 1 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio succinato, acido succinico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita
1 penna preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo monouso.

Aprire qui
Strappare qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30°C), per un singolo periodo non superiore a 30 giorni. Non deve essere rimesso in frigorifero dopo essere stato conservato a temperatura ambiente.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Zinbryta

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE ESTERNO CONFEZIONE MULTIPLA (con blue box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zinbryta 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Zinbryta 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
daclizumab beta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 150 mg di daclizumab beta in 1 ml.
Ogni penna preriempita contiene 150 mg di daclizumab beta in 1 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio succinato, acido succinico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 3 siringhe preriempite (3 confezioni da una siringa ciascuna).

Confezione multipla: 3 penne preriempite (3 confezioni da una penna ciascuna).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30°C), per un singolo periodo non superiore a 30 giorni. Non deve essere rimesso in frigorifero dopo essere stato tenuto a temperatura ambiente.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Zinbryta

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE INTERNO CONFEZIONE MULTIPLA (senza blue box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zinbryta 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Zinbryta 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
daclizumab beta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 150 mg di daclizumab beta in 1 ml.
Ogni penna preriempita contiene 150 mg di daclizumab beta in 1 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio succinato, acido succinico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita. Componente di una confezione multipla. Non può essere venduta separatamente.
1 penna preriempita. Componente di una confezione multipla. Non può essere venduta separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo monouso.

Aprire qui
Strappare qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30°C), per un singolo periodo non superiore a 30 giorni. Non deve essere rimesso in frigorifero dopo essere stato tenuto a temperatura ambiente.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Zinbryta

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta Siringa Preriempita

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Zinbryta 150 mg iniezione
daclizumab beta
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA

1 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta Penna Preriempta

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Zinbryta 150 mg iniezione
daclizumab beta
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA

1 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Zinbryta 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Zinbryta 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

daclizumab beta

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

Oltre a questo foglio, il medico le darà una Scheda per il Paziente. Tale documento contiene importanti informazioni sulla sicurezza che lei deve conoscere prima e durante il trattamento con Zinbryta.

- Conservi questo foglio e la Scheda per il Paziente. Potrebbe aver bisogno di leggerli di nuovo. Conservi questo foglio e la Scheda durante il trattamento con Zinbryta e per 6 mesi dopo l'ultima dose di Zinbryta, dal momento che potranno manifestarsi effetti indesiderati anche dopo l'interruzione della terapia.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Zinbryta e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Zinbryta
3. Come usare Zinbryta
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zinbryta
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per iniettare Zinbryta

1. Cos'è Zinbryta e a cosa serve

Il principio attivo contenuto in Zinbryta è daclizumab beta, un tipo di medicinale chiamato anticorpo monoclonale.

A cosa serve Zinbryta

Zinbryta è usato per il trattamento delle forme recidivanti della sclerosi multipla (SM) negli adulti, che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia con almeno due trattamenti per la sclerosi multipla e ai quali non possono essere somministrati altri trattamenti.

Nella SM, il sistema immunitario dell'organismo provoca infiammazione e, di conseguenza, danneggia lo strato protettivo (la mielina) che circonda i nervi nel sistema nervoso centrale (compresi il cervello e il midollo spinale). Questa perdita di mielina si chiama demielinizzazione, ed è un processo che impedisce il corretto funzionamento dei nervi.

I soggetti affetti da SM recidivante manifestano attacchi ripetuti (ricadute o recidive) con comparsa dei sintomi causati dal cattivo funzionamento dei nervi. Tali sintomi variano da paziente a paziente, ma, solitamente, sono legati a problemi della deambulazione, della vista e dell'equilibrio.

I sintomi possono scomparire completamente una volta terminato l'episodio di ricaduta ma, con il tempo, alcuni problemi possono persistere tra una ricaduta e l'altra e interferire con le attività quotidiane.

Come agisce Zinbryta

Zinbryta agisce impedendo al sistema immunitario dell'organismo di danneggiare il cervello e il midollo spinale. Questo può contribuire a ridurre il numero delle recidive e rallentare gli effetti disabilitanti della SM. Il trattamento con Zinbryta può aiutarla a prevenire un peggioramento, anche se non può curare la SM. Il medico deciderà se Zinbryta è il medicinale adatto a lei.

2. Cosa deve sapere prima di usare Zinbryta

Non usi Zinbryta

- se ha avuto in precedenza una reazione allergica a qualsiasi forma di daclizumab, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha problemi al fegato.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Zinbryta:

- se ha qualsiasi altra malattia autoimmune oltre alla Sclerosi Multipla
- se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale e integratori a base di erbe. Il medico valuterà se i medicinali o gli integratori che sta assumendo hanno effetti indesiderati sul fegato e se deve continuare a prenderli durante il trattamento con Zinbryta
- se soffre di **depressione** o se ne ha sofferto in passato
- se ha una **infezione grave**, come la polmonite
- se ha avuto la **tuberculosis** (anche chiamata TBC) o vive in un luogo dove le infezioni di tuberculosis sono comuni, potrebbe essere più a rischio di contrarre la TBC. Prima di iniziare il trattamento con Zinbryta, potrebbe essere sottoposto a dei tests per la tuberculosis e potrebbe essere monitorato durante il trattamento.

Possibili problemi al fegato

Zinbryta può provocare gravi problemi al fegato che possono rappresentare un pericolo per la vita o causare la morte. Gravi problemi al fegato possono manifestarsi subito dopo l'inizio del trattamento con Zinbryta, in qualsiasi momento durante il trattamento e diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Anche se non ha mai avuto problemi al fegato in precedenza, il medico eseguirà degli esami del sangue per valutare la sua funzionalità epatica. Lei dovrà eseguire:

- **un esame del sangue prima di iniziare** il trattamento per controllare la funzionalità del fegato e l'eventuale presenza di epatite B e C. Se l'analisi del sangue evidenziasse la presenza di problemi al fegato, il medico deciderà se iniziare il trattamento con Zinbryta
- **esami del sangue cadenza con frequenza almeno mensile, durante** il trattamento, in modo più ravvicinato possibile prima di ogni dose di Zinbryta e con maggiore frequenza se il medico lo ritenesse necessario
- esami **fino a 6 mesi dopo l'interruzione** del trattamento. Si possono verificare effetti indesiderati anche dopo l'interruzione del trattamento (vedere effetti indesiderati gravi al paragrafo 4).

È molto importante eseguire questi esami del sangue, regolarmente. Se lei non si sottopone alle analisi del sangue programmate, il medico può decidere di interrompere il trattamento con Zinbryta.

Le verrà data una Scheda per il Paziente con ulteriori informazioni sui parametri da controllare attentamente, durante la terapia con Zinbryta. Conservi questa Scheda durante il trattamento e per i successivi 6 mesi. Quando dovrà ricevere una terapia medica, anche se non per la sclerosi multipla, mostri la Scheda per il Paziente al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se manifesta una qualsiasi delle condizioni sotto elencate, si rivolga al medico immediatamente:

- nausea inspiegabile (sentirsi male)
- vomito (stare male)
- dolore allo stomaco
- aumento della stanchezza
- perdita di appetito
- ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi
- urine scure (di colore simile al té)

Questi sintomi potrebbero essere segni di un problema al fegato. Se manifesta problemi al fegato, il medico da cui è in cura per la Sclerosi Multipla, potrebbe interrompere il trattamento con Zinbryta e indirizzarla ad uno specialista del fegato (epatologo) (vedere paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati).

Bambini e adolescenti

Zinbryta **non deve essere utilizzato** nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni. La sicurezza e l'efficacia di Zinbryta in questo gruppo di età non sono note.

Anziani

La sperimentazione di Zinbryta nei pazienti di età superiore ai 55 anni è limitata. Tuttavia, il medico potrebbe prescrivere Zinbryta anche se lei ha più di 55 anni.

Altri medicinali e Zinbryta

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale e integratore a base di erbe. Il medico valuterà se i medicinali o gli integratori che sta assumendo hanno effetti indesiderati sul fegato e se deve continuare a prendere questi medicinali durante il trattamento con Zinbryta.

Vaccinazioni

Se ha bisogno di una vaccinazione, si rivolga prima al medico perché Zinbryta può influire sul funzionamento dei vaccini. È stato evidenziato che i vaccini influenzali stagionali (vaccini inattivati), sono efficaci nei pazienti che assumono Zinbryta. Tuttavia, l'effetto di Zinbryta su altri vaccini (vaccini vivi), non è noto.

Gravidanza e allattamento

I dati sull'utilizzo di Zinbryta in gravidanza sono limitati e, pertanto, deve essere considerato il rischio per il nascituro e il beneficio per la madre. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non è noto se Zinbryta passi nel latte materno. Il medico la aiuterà a decidere se deve interrompere l'allattamento o smettere di assumere Zinbryta.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che Zinbryta influisca sulla capacità di guidare e usare macchinari. Il medico le dirà se la malattia le consente di guidare veicoli e usare macchinari in sicurezza.

Zinbryta contiene un piccolo quantitativo di sodio

Ogni dose di Zinbryta contiene 0,14 mmol di sodio, cioè è praticamente 'senza sodio' e può essere assunto da persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

3. Come usare Zinbryta

Zinbryta le sarà prescritto da un medico con esperienza nel trattamento della Sclerosi Multipla.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Dose raccomandata

La dose di Zinbryta è 150 mg una volta al mese.

Iniettarsi il medicinale ogni mese, sempre lo stesso giorno, la aiuterà a ricordare di somministrarlo. Per esempio, si inietti il medicinale il primo giorno di ciascun mese.

Ogni mese, verrà effettuato anche un esame del sangue per controllare il fegato, in modo più ravvicinato possibile prima di ogni dose di Zinbryta e con maggiore frequenza se il medico lo ritenesse necessario. È molto importante non dimenticare di farlo. Cerchi di programmare un giorno al mese, appositamente, per eseguire gli esami del sangue. Si rivolga al medico se crede di aver saltato un esame del sangue.

Eseguire l'iniezione da soli

Zinbryta deve essere iniettato sotto la pelle (iniezione sottocutanea) in una coscia, nell'addome o nella parte posteriore del braccio. Al paragrafo 7 "Istruzioni per iniettare Zinbryta" viene spiegato dettagliatamente come iniettare Zinbryta.

Il medico o l'infermiere devono istruirla riguardo all'autosomministrazione di Zinbryta. Legga e segua i consigli forniti nelle istruzioni al paragrafo 7.

Se ha problemi nel maneggiare la siringa/penna, si rivolga al medico o all'infermiere che potranno aiutarla.

Per quanto tempo usare Zinbryta

Il medico le dirà per quanto tempo deve continuare a usare Zinbryta. Non modifichi in alcun modo la terapia, senza consultare prima il medico.

Se il medico le ha consigliato di interrompere la terapia, non riprenda l'assunzione del medicinale prima senza che ci sia stata una precisa indicazione del medico. Se la Sclerosi Multipla non risponde a Zinbryta, il medico può decidere di interrompere il trattamento con Zinbryta.

Se usa più Zinbryta di quanto deve

Se ha assunto una dose superiore a quella prescritta e nota qualsiasi effetto indesiderato, o nel caso sia preoccupato, consulti immediatamente il medico o all'infermiere. I pazienti che hanno ricevuto una dose doppia di Zinbryta rispetto a quella raccomandata, non hanno manifestato ulteriori effetti indesiderati gravi.

Se dimentica di usare Zinbryta

Zinbryta deve essere iniettato una volta al mese. Programmare appositamente un giorno ogni mese per l'iniezione, la aiuterà a ricordare di somministrarla.

- Se dimentica di somministrare una dose, e non sono trascorse più di 2 settimane dal giorno della dose dimenticata, faccia l'iniezione al più presto possibile. Poi, continui normalmente, secondo il suo solito calendario delle iniezioni.
- Tuttavia, se sono trascorse più di 2 settimane dal giorno della dose dimenticata, salti quella dose e faccia la dose seguente nel giorno previsto.

In un caso o nell'altro, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. **Non provi a curare autonomamente eventuali effetti indesiderati**, ma si rivolga invece al medico o all'infermiere. Alcuni effetti indesiderati potrebbero richiedere, da parte del medico, l'interruzione del trattamento e il consulto di uno specialista.

Effetti indesiderati gravi:

Problemi al fegato

(Comune - può manifestarsi fino a colpire 1 persona su 10)

- nausea inspiegabile
- vomito (stare male)
- dolore allo stomaco
- aumento della stanchezza
- perdita di appetito (anoressia)
- ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi
- urine scure (di colore simile al té)

(Non comune - può manifestarsi fino a colpire 1 persona su 100):

- grave infiammazione del fegato, che può rappresentare un pericolo per la vita o causare la morte

Si rivolga al medico immediatamente. Questi potrebbero essere segni di un grave problema al fegato. Nella Scheda per il Paziente sono contenute maggiori informazioni riguardo questi effetti indesiderati.

Reazioni cutanee:

(Comune – può manifestarsi fino a colpire 1 persona su 10)

- grave eruzione cutanea diffusa.

Depressione:

(Non comune - può manifestarsi fino a colpire 1 persona su 100)

- sensazione di insolita tristezza, disperazione o inadeguatezza
- irritabilità, arrabbiarsi facilmente
- nervosismo, ansia
- pensieri di autolesionismo o suicidio

Infezioni polmonari:

(Comune - può manifestarsi fino a colpire 1 persona su 10)

- infezione polmonare (ad esempio, polmonite, bronchite)

Basso numero di globuli rossi (anemia emolitica autoimmune):

(Non comune – può interessare fino a 1 persona su 100)

- pallore
- aumento della stanchezza
- urine scure
- fiato corto
- ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi

Aumento della stanchezza, urine scure e ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi possono essere anche sintomi di problemi al fegato; vedere il paragrafo precedente riguardo ai problemi al fegato.

Inflammation intestinale (colite):

(Comune - può manifestarsi fino a colpire 1 persona su 10)

- diarrea continua
- dolore allo stomaco
- febbre
- sangue nelle feci

Il dolore allo stomaco può anche essere sintomo di problemi al fegato, vedere il paragrafo sopra riguardante i problemi al fegato.

Livelli bassi di un tipo di globuli bianchi (chiamati linfociti):

Lei sarà sottoposto a esami del sangue ogni 3 mesi, poiché Zinbryta potrebbe ridurre il livello di queste cellule bianche del sangue.

Si rivolga immediatamente al medico se manifesta uno qualsiasi di questi gravi effetti indesiderati.

Altri effetti indesiderati:**Effetti indesiderati molto comuni**

(Possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- infezioni delle vie aeree, come tosse e raffreddore (nasofaringite, infezioni del tratto respiratorio superiore)
- aumento degli enzimi del fegato nel sangue (risulterà dagli esami del sangue)

Effetti indesiderati comuni

(Possono manifestarsi fino a colpire 1 persona su 10)

- influenza
- dolore alla gola, tonsillite (faringite, laringite)
- naso che cola (rinite)
- eruzioni cutanee, compresa pelle infiammata, irritata, pruriginosa, secca, o con desquamazione (dermatite, eczema, psoriasi)
- infezione cutanea (follicolite, acne)
- diminuzione dei globuli bianchi nel sangue (risulterà dagli esami del sangue)
- aumento della temperatura corporea (febbre)
- linfonodi infiammati o ingrossati (linfadenopatia, linfadenite)
- diarrea
- cambiamenti nel sangue (anemia) che potrebbero causare debolezza

Effetti indesiderati non comuni

(Possono manifestarsi fino a colpire 1 persona su 100)

- disturbo immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Non cerchi di curare autonomamente eventuali effetti indesiderati. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zinbryta

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

- Conservi Zinbryta in siringa/penna preriempita nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Apra la confezione soltanto quando le occorre una nuova siringa/penna.
- Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
 - Non congelare. Getti via Zinbryta se viene accidentalmente congelato.
- In caso non sia disponibile un frigorifero, le siringhe/penne di Zinbryta possono essere conservate a temperatura ambiente (fino a 30°C), nella confezione originale, per un massimo di 30 giorni.
 - Assicurarsi che Zinbryta non venga conservato fuori dal frigorifero per più di 30 giorni.
 - Se Zinbryta è stato conservato fuori dal frigorifero per più di 30 giorni in totale o se non si è sicuri di quanto tempo sia stato conservato a temperatura ambiente, getti via la siringa/penna (vedere paragrafo 7, Istruzioni per iniettare Zinbryta).
- Non rimetta Zinbryta in frigorifero una volta che è stato tenuto a temperatura ambiente.

Altre informazioni

Non usi questo medicinale se nota che:

- la siringa/penna è incrinata o rotta.
- la soluzione è torbida o sono visibili particelle in sospensione.
- la soluzione è di qualsiasi altro colore e non incolore o leggermente gialla.
- la penna è stata fatta cadere o è visibilmente danneggiata.

Smaltimento

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zinbryta

Il principio attivo è daclizumab beta.

Ogni siringa preriempita contiene 150 mg di daclizumab beta, in 1 ml di soluzione iniettabile.

Ogni penna preriempita contiene 150 mg di daclizumab beta, in 1 ml di soluzione iniettabile.

Gli altri componenti sono: sodio succinato, acido succinico, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 'Zinbryta contiene un piccolo quantitativo di sodio').

Descrizione dell'aspetto di Zinbryta e contenuto della confezione

Zinbryta è un liquido da incolore a leggermente giallo, da limpido a opalescente, contenuto in una siringa/penna preriempita.

Contenuto della confezione: Ogni confezione contiene una siringa di vetro/penna preriempita, con ago prefissato già inserito, pronta per l'iniezione. È disponibile anche una confezione multipla contenente tre confezioni da una siringa/penna ciascuna.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Biogen GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

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

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
☎ +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma MT limited
☎ +356 213 37008/9

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
☎ +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
☎ +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
☎ +357 22 769946

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni sul retro ➞

7. Istruzioni per iniettare Zinbryta**Come iniettare Zinbryta**

Legga queste istruzioni per l'uso prima di iniziare ad usare Zinbryta e ogni volta che le verrà rinnovata la prescrizione. Potrebbero esserci nuove informazioni. Queste informazioni non sostituiscono la consultazione con il medico o l'infermiere sulla sua condizione medica o sul trattamento.

Nota:

- ▲ **Prima di usare per la prima volta Zinbryta in siringa preriempita**, il medico o l'infermiere dovrà mostrare a lei, o alla persona che l'assiste, come preparare e iniettare Zinbryta in siringa preriempita.
- ▲ **Non** usi più di una siringa preriempita al mese.
- ▲ Zinbryta in siringa preriempita è utilizzato soltanto per l'iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea).
- ▲ **Ogni siringa preriempita di Zinbryta può essere utilizzata una volta soltanto. Non** condivida Zinbryta in siringa preriempita con altri.

Materiali necessari per l'iniezione di Zinbryta

- Zinbryta in siringa preriempita



Siringa preriempita da 150 mg

Figura A

Altri materiali non inclusi nella confezione (vedere Figura B):

- Salviettina imbevuta di alcol
- Garza
- Benda o cerotto adesivo

Chieda istruzioni al medico, al farmacista o all'infermiere su come gettare via le siringhe usate.



Medicinale non più autorizzato

Parti della siringa preriempita di Zinbryta (vedere Figura C)

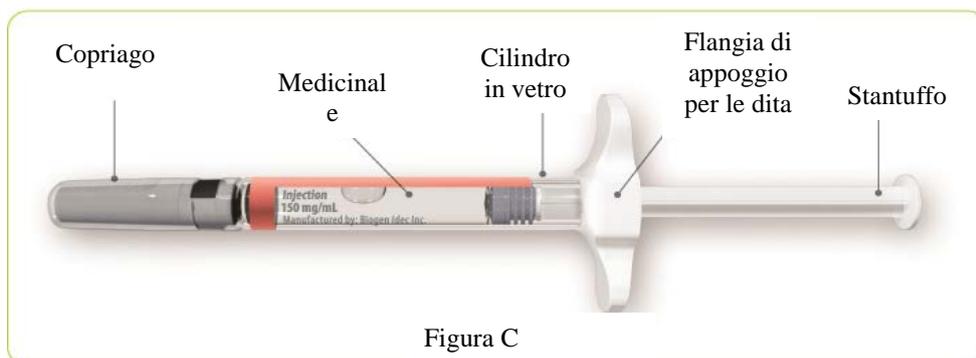


Figura C

Preparazione per l'iniezione

Nota:

- **Prima di preparare l'iniezione, togliere la siringa dal frigorifero e lasciare che si porti a temperatura ambiente. Ci vorranno circa 30 minuti.**
 - ▲ **Non** usi fonti di calore esterne, come acqua calda, per scaldare Zinbryta in siringa preriempita.
- La flangia di appoggio per le dita le consentirà di impugnare meglio la siringa e deve pertanto rimanere attaccata.

Fase 1: Raccogliere i materiali e lavarsi le mani

- Usi una superficie ben illuminata, pulita e piatta, come un tavolo, e raccolga tutti i materiali necessari per autoiniettarsi o per ricevere l'iniezione.
- Si lavi le mani con acqua e sapone.

Fase 2: Controllo della siringa preriempita di Zinbryta

- Controlli la data di scadenza sulla siringa preriempita di Zinbryta (vedere Figura D).
 - ▲ **Non** usi Zinbryta in siringa preriempita dopo la data di scadenza.

- Controlli che il medicinale Zinbryta sia incolore o leggermente giallo (vedere Figura E).
 - ▲ **Non** usi Zinbryta in siringa preriempita se il liquido è torbido o contiene particelle in sospensione.
 - Potrebbe vedere alcune bolle d'aria nel medicinale Zinbryta. Questo è normale e non è necessario espellere le bolle prima dell'iniezione.

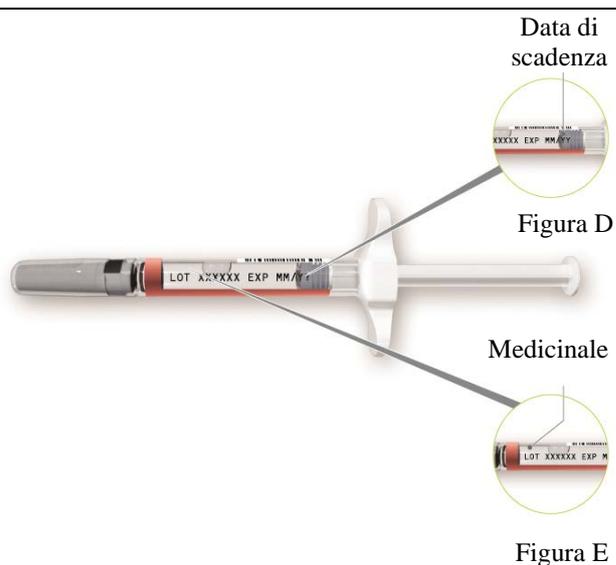


Figura E

Esecuzione dell'iniezione

Fase 3: Selezione e pulizia del sito d'iniezione

- Zinbryta in siringa preriempita è utilizzato soltanto per l'iniezione sottocutanea (iniezione sotto pelle).
- Zinbryta in siringa preriempita deve essere iniettato nell'addome, in una coscia, o nella parte posteriore del braccio (vedere Figura F).
 - ▲ **Non** esegua l'iniezione nell'ombelico.
 - ▲ **Non** esegua l'iniezione in un'area del corpo dove la pelle è irritata, sensibile, arrossata, livida, tatuata, infetta o presenta cicatrici.
- Scelga un sito d'iniezione e pulisca la pelle con una salviettina imbevuta di alcol.
- Lasci asciugare il sito d'iniezione prima di iniettare la dose.
 - ▲ **Non** tocchi o soffi nuovamente su quest'area prima di eseguire l'iniezione.



Figura F

Fase 4: Rimozione del copriago

- Usando una mano, prenda la siringa per il cilindro di vetro. Si accerti che la mano non spinga sulla flangia di appoggio per le dita. Con l'altra mano, afferrì con fermezza il copriago e lo tolga dall'ago (vedere Figura G).
 - ▲ **Presti attenzione** nel rimuovere il copriago per evitare di ferirsi con l'ago.
 - ▲ **Non** tocchi l'ago.
 - ▲ **Attenzione - non** rimetta il cappuccio sulla siringa preriempita di Zinbryta. Potrebbe ferirsi con l'ago.

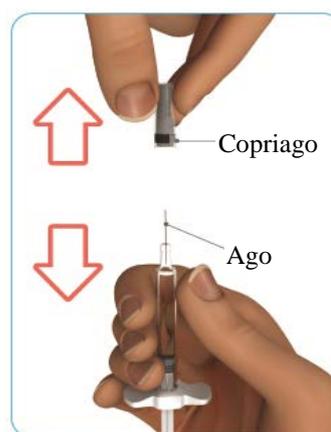


Figura G

Fase 5: Pizzicare delicatamente il sito d'iniezione

- Con il pollice e l'indice, pizzichi la pelle intorno al sito d'iniezione pulito in modo da creare una leggera piega. (vedere Figura H.)



Figura H

Fase 6: Iniezione del medicinale

- Mantenga la siringa preriempita di Zinbryta con un angolo di 45°-90°, rispetto al sito d'iniezione (vedere Figura I). Inserisca rapidamente l'ago nella piega di pelle fino a quando sarà penetrato completamente sotto la pelle. (vedere Figura I.)
- La piega di pelle può essere rilasciata dopo l'inserimento dell'ago.
- ▲ **Non** tiri lo stantuffo.



Figura I

- Spinga lentamente lo stantuffo fino in fondo, fino a svuotare la siringa. (vedere Figura J.)
- ▲ **Non** estragga la siringa preriempita di Zinbryta dal sito d'iniezione prima di aver spinto lo stantuffo fino in fondo.

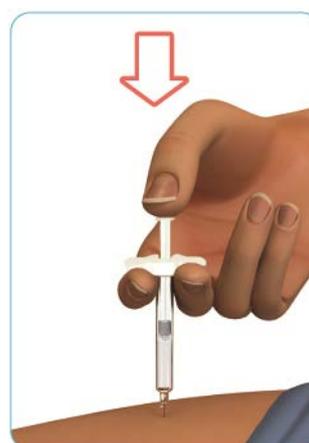


Figura J

Fase 7: Estrazione della siringa preriempita dal sito d'iniezione

- Tolga completamente l'ago dalla pelle. (vedere Figura K.)
- ▲ **Attenzione - non** rimetta il copriago sulla siringa preriempita di Zinbryta. Potrebbe ferirsi con l'ago.
- ▲ **Non** usi nuovamente la siringa preriempita di Zinbryta.



Figura K

Dopo l'iniezione

Fase 8: Smaltimento della siringa preriempita di Zinbryta usata

- Consulti il medico, il farmacista o l'infermiere su come gettare correttamente la siringa usata.

Fase 9: Cura del sito d'iniezione

- Se necessario, applichi una garza sterile, una benda o cerotto adesivo al sito d'iniezione.

Avvertenze generali

- ▲ **Non** usi nuovamente la siringa preriempita di Zinbryta.
- ▲ **Non** condivida con nessuno la siringa preriempita di Zinbryta.
- **Tenga la siringa preriempita di Zinbryta e tutti i medicinali fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

Conservazione

- Si raccomanda la conservazione in frigorifero ad una temperatura controllata da 2°C a 8°C, nella confezione originale chiusa per proteggere il medicinale dalla luce.
- Se necessario, Zinbryta può essere conservato nella confezione originale chiusa fuori dal frigorifero, fino ad una temperatura di 30°C, per un massimo di 30 giorni.
- ▲ **Non** rimetta la siringa preriempita di Zinbryta in frigorifero dopo averla riscaldata a temperatura ambiente.
- ▲ **Non** congelare o esporre ad alte temperature.

7. Istruzioni per iniettare Zinbryta

- ▲ **Attenzione** - Non rimuova il cappuccio fino a quando non è pronto a eseguire l'iniezione.

Legga queste istruzioni per l'uso prima di iniziare a usare Zinbryta e ogni volta che le verrà rinnovata la prescrizione. Potrebbero esserci nuove informazioni. Queste informazioni non sostituiscono la consultazione con il medico o l'infermiere sulla sua condizione medica o sul trattamento.

Nota:

- **Prima di usare la penna per la prima volta**, il medico o l'infermiere deve mostrare a lei o alla persona che l'assiste come preparare ed eseguire l'iniezione con la penna.
- La penna è da utilizzarsi soltanto per l'iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea).
- Ogni penna può essere usata una volta soltanto.
- ▲ Per evitare di trasmettere o contrarre un'infezione, **non condivida** la penna con altri.
- ▲ **Non usi più di 1** penna al mese.
- ▲ **Non usi** la penna se è stata fatta **cadere o è visibilmente danneggiata**.

Materiali necessari per eseguire l'iniezione con Zinbryta in penna:

- 1 penna di Zinbryta da 150 mg (vedere Figura A)

Prima dell'uso – Parti della penna di Zinbryta (vedere Figura A):

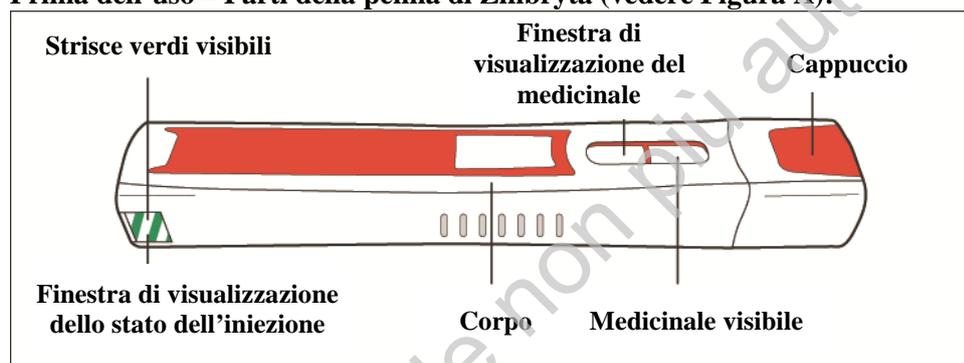


Figura A

- ▲ **Attenzione!** - Non rimuova il cappuccio fino a quando non è pronto a eseguire l'iniezione. Se rimuove il cappuccio dalla penna, non lo rimetta. La riapplicazione del cappuccio potrebbe causare il blocco della penna.

Altri materiali non inclusi nella confezione (vedere Figura B):



Figura B

Preparazione per l'iniezione

Fase 1: Togliere la penna dal frigorifero

a. Estragga la penna dalla confezione nel frigorifero, 30 minuti prima di eseguire l'iniezione e lasci che raggiunga la temperatura ambiente.

▲ **Non** usi fonti di calore esterne, come acqua calda, per scaldare la penna.

Fase 2: Raccogliere i materiali e lavarsi le mani

a. Trovi una superficie ben illuminata, pulita e piatta, come un tavolo, e raccolga tutti i materiali necessari per autoiniettarsi o per ricevere l'iniezione.

b. Si lavi le mani con acqua e sapone.

Fase 3: Controllo della penna di Zinbryta (Figura C)

a. Controlli la finestra di visualizzazione dello stato dell'iniezione. Deve vedere le strisce verdi.

b. Controlli la data di scadenza.

c. Controlli la finestra di visualizzazione del medicinale e si accerti che il medicinale Zinbryta sia da incolore a leggermente giallo.

▲ **Non** usi la penna se:

- **Non vede le strisce verdi** nella finestra di visualizzazione dello stato dell'iniezione
- **È scaduta.**
- **Il liquido è torbido o contiene particelle in sospensione.**

Nota: Potrebbe vedere alcune bolle d'aria nella finestra di visualizzazione del medicinale. Questo è normale e non influisce sulla dose.

▲ **Non usi** la penna se è stata fatta cadere o è visibilmente danneggiata.

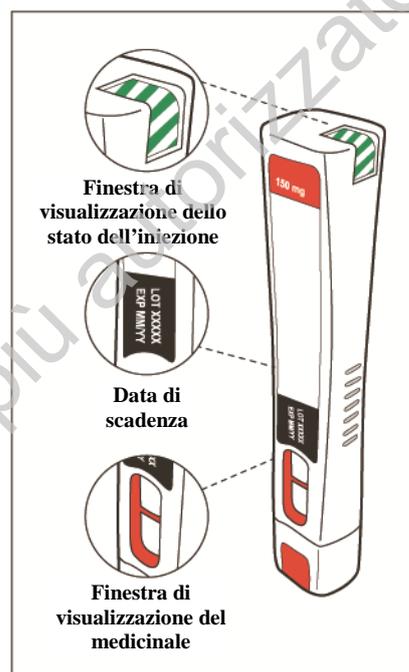


Figura C

Fase 4: Scelta e pulizia del sito d'iniezione

a. Scelga un sito d'iniezione in una coscia, nell'addome o nella parte posteriore del braccio (vedere le aree evidenziate nella Figura D).

- Se trova difficile raggiungere determinate aree, chiedi alla persona che è stata istruita di aiutarla.

▲ **Non** esegua l'iniezione in un'area del corpo dove la pelle è irritata, arrossata, livida, tatuata, infetta o presenta cicatrici.

▲ **Non** esegua l'iniezione nell'ombelico.

b. Pulisca la pelle con una salviettina imbevuta di alcol.

▲ **Nota: Non tocchi o soffi** su quest'area prima di eseguire l'iniezione.

c. Lasci asciugare il sito d'iniezione prima di

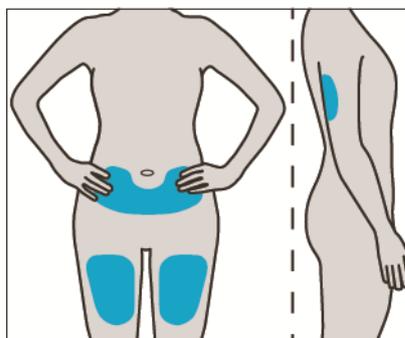


Figura D

iniettare la dose.

Esecuzione dell'iniezione

Fase 5: Rimuovere il cappuccio dalla penna di Zinbryta

- a. Tolga completamente il cappuccio dalla penna e lo metta da parte (vedere Figura E). La penna ora è pronta per l'iniezione.
- ▲ **Attenzione!** - **Non** tocchi, pulisca o manipoli il copriago, perché potrebbe ferirsi con l'ago, oppure la penna potrebbe bloccarsi.
 - ▲ **Non rimetta il cappuccio alla penna**, perché la penna potrebbe bloccarsi.

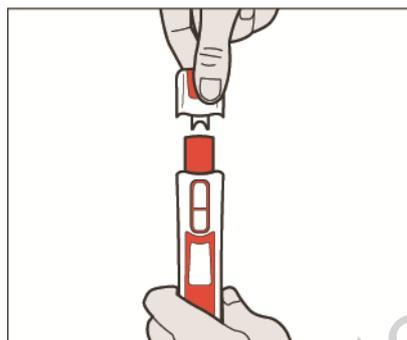


Figura E

Fase 6: Eseguire l'iniezione

- a. Mantenga la penna in posizione sul sito d'iniezione. Si accerti di poter vedere le strisce verdi nella finestra di visualizzazione dello stato dell'iniezione (vedere Figura F).
- Deve mantenere la penna con un angolo di 90° rispetto al sito d'iniezione.

Nota: Non appoggi la penna sul sito d'iniezione fino a quando non è pronto per eseguire l'iniezione. Ciò potrebbe causare il blocco accidentale della penna.

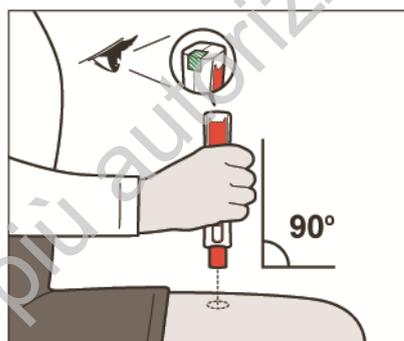


Figura F

- b. Prema con decisione la penna sul sito d'iniezione e la mantenga in posizione. Sentirà dei "clic". Ciò significa che la penna sta iniettando il medicinale (vedere Figura G).



Figura G

c. Continui a mantenere la penna in posizione sul sito d'iniezione fino a quando non senti più i "clic" (vedere Figura H).

▲ **Non sollevi** la penna dal sito d'iniezione fino a quando non senti più i "clic" e vedi il segno di spunta verde nella finestra di visualizzazione dello stato dell'iniezione.

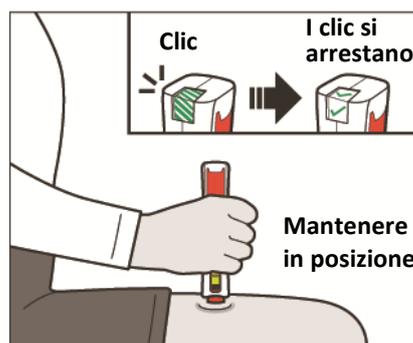


Figura H

▲ **Attenzione!** – se non senti i "clic" o non vedi il segno di spunta verde nella finestra di visualizzazione dello stato dell'iniezione, dopo il tentativo di iniezione, è possibile che la penna si sia bloccata e l'iniezione non sia stata eseguita. In questo caso, **contatti il medico, l'infermiere o il farmacista.**

Fase 7: Rimozione della penna di Zinbryta dal sito d'iniezione

a. Quando non senti più il "clic", sollevi la penna dal sito d'iniezione. Il copriago si estenderà a coprire l'ago e si bloccherà (vedere Figura I).

- Se è presente del sangue al sito d'iniezione, lo pulisca con una garza sterile e applichi una benda o un cerotto adesivo.

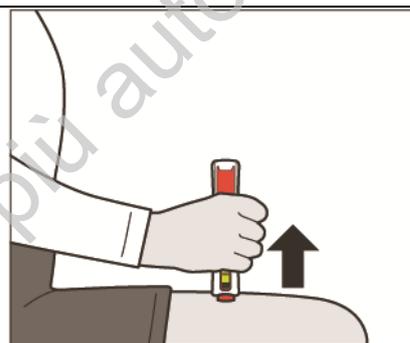


Figura I

Fase 8: Conferma della somministrazione dell'intera dose

a. Controlli la finestra di visualizzazione dello stato dell'iniezione. Deve vedere il segnale di spunta verde.

b. Controlli la finestra di visualizzazione del medicinale. Deve vedere uno stantuffo giallo.



Figura J

Dopo l'iniezione

Dopo l'uso – Parti della penna di Zinbryta (vedere Figura K):

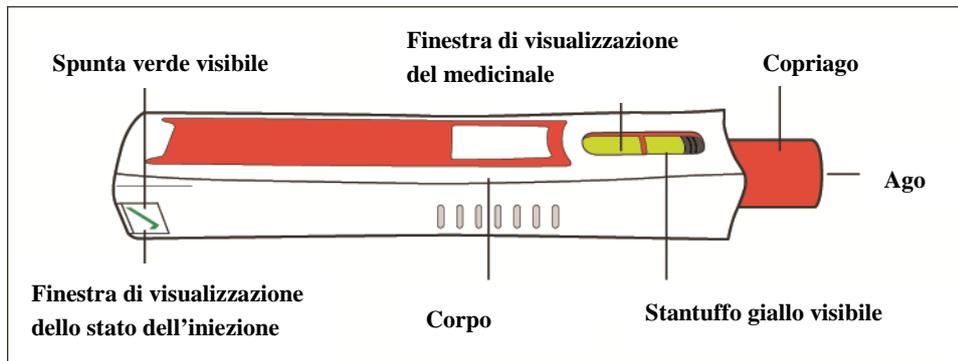


Figura K

Nota: Una volta estratta la penna dal sito d'iniezione, il copriago si blocca per proteggere da possibili ferite. **Non rimetta il cappuccio alla penna.**

Fase 9: Smaltimento della penna usata di Zinbryta

- Consulti il medico, il farmacista o l'infermiere su come gettare correttamente la penna usata.
- ▲ **Non rimetta il cappuccio alla penna.**

Fase 10: Cura del sito d'iniezione

- Se necessario, applichi una garza sterile, una benda o cerotto adesivo al sito d'iniezione.

Conservazione

- Si raccomanda la conservazione in frigorifero ad una temperatura controllata da 2°C a 8°C, nella confezione originale chiusa per proteggere il medicinale dalla luce.
- Se necessario, Zinbryta può essere conservato nella confezione originale chiusa fuori dal frigorifero, fino ad una temperatura di 30°C, per un massimo di 30 giorni.
- ▲ **Non** rimettere la penna di Zinbryta in frigorifero dopo averla riscaldata a temperatura ambiente.
- ▲ **Non** congelare o esporre ad alte temperature.
- **Tenere la penna di Zinbryta e tutti i medicinali fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELLA(E) AUTORIZZAZIONE(I) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale non più autorizzato

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del(i) Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per daclizumab beta, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Sarcoidosi

Dodici casi di sarcoidosi, confermati da operatori sanitari, sono stati segnalati cumulativamente dagli studi clinici. In nessuno di questi casi sono stati riferiti fattori di rischio o eziologia alternativa. Esiste inoltre un meccanismo d'azione plausibile per lo sviluppo di sarcoidosi, dovuto agli effetti immunomodulatori di daclizumab beta e al coinvolgimento di daclizumab beta nell'origine di altri eventi immuno-mediati. Il rapporto causale tra daclizumab beta e sarcoidosi è ritenuto possibile.

Colite

Quattro nuovi casi gravi di colite, confermati da operatori sanitari, sono stati segnalati durante questo periodo. Cumulativamente, dagli studi clinici sono stati rinvenuti 24 casi di colite. Esiste un meccanismo d'azione plausibile per lo sviluppo di questa colite, dovuto alle proprietà immunomodulatorie di daclizumab beta e al coinvolgimento di daclizumab beta nell'origine di altri eventi immuno-mediati. Il rapporto causale tra daclizumab beta e colite è possibile. Il paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato rivisto, per aggiungere la reazione avversa sarcoidosi con frequenza non comune e la reazione avversa colite con frequenza comune.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su daclizumab beta il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) daclizumab beta sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio.