

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zinbryta 150 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Zinbryta 150 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte 1 ml injekcinio tirpalo yra 150 mg daklizumabo beta (*daclizumabum beta*).

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra užpildytas švirkštas, kuriame 1 ml injekcinio tirpalo yra 150 mg daklizumabo beta (*daclizumabum beta*).

Daklizumabas beta gaminamas žinduolių ląstelių linijoje (NS0) rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Bespalvis arba šiek tiek gelsvas, skaidrus ar šiek tiek opalinis skystis, kurio pH yra 6.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zinbryta yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančiomis išsėtinės sklerozės formomis (RIS), kai mažiausiai dviejų ligos eigą modifikuojančių gydymo būdų (LEMG) poveikis yra nepakankamas, o gydymas bet koku kitu ligos eigą modifikuojančiu gydymo būdu yra kontraindikuotinas arba netinkamas dėl kitų priežasčių (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis išsėtinės sklerozės gydymo patirties.

Dozavimas

Zinbryta rekomenduojama dozė yra 150 mg, švirkščiama po oda kartą per mėnesį.

Jei dozė praleidžiama ir nepraėjo 2 savaitės nuo praleistos dozės, pacientams reikia nurodyti nedelsiant susišvirkšti praleistą dozę ir toliau laikytis pradinio kasmėnesinio dozavimo plano.

Jei dozė praleidžiama ir praėjo daugiau kaip 2 savaitės nuo praleistos dozės, pacientai pamirštą dozę turi praleisti, palaukti, kol ateis kitos suplanuotos dozės laikas, tada laikytis pradinio kasmėnesinio dozavimo plano.

Galima švirkšti tik vieną dozę vienu metu norint kompensuoti praleistą dozę.

Ypatingos populiacijos

Senyvo amžiaus populiacija

Klinikinių daklizumabo beta tyrimų metu ekspozicija vyresniems kaip 55 metų pacientams buvo ribota. Nebuvo nustatyta, ar jų atsakas į gydymą kitoks negu jaunesnių pacientų.

Sutrikusi inkstų funkcija

Daklizumabo beta poveikis pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, netirtas. Kadangi šalinimas per inkstus nėra pagrindinis šalinimo būdas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Daklizumabo beta poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, netirtas. Zinbryta kontraindikuotinas pacientams, kuriems jau anksčiau buvo diagnozuotas kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Zinbryta saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų, neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Zinbryta skirtas vartoti po oda.

Rekomenduojama pacientus išmokyti tinkamai patiems susišvirkšti vaisto po oda, naudojant užpildytą švirkštą / užpildytą švirkštiklį. Įprastinės poodinių injekcijų vietos yra šlaunis, pilvas ir viršutinė žasto dalis.

Zinbryta tiekiamas su iš anksto pritvirtinta adata. Užpildytuose švirkštuose / užpildytuose švirkštikliuose yra tik viena dozė, panaudojus juos reikia išmesti.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Išėmus iš šaldytuvo, prieš injekciją Zinbryta reikia sušildyti iki kambario temperatūros (20 °C – 30 °C) (apie 30 minučių). Šildant Zinbryta negalima naudoti išorinių šilumos šaltinių, pavyzdžiui, karšto vandens.

Šio vaistinio preparato vartoti negalima, jeigu:

- švirkštas / švirkštiklis įtrūkęs arba pažeistas,
- tirpalas yra drumstas ar jame plaukioja matomų dalelių,
- tirpalas yra bet kokios kitos spalvos nei bespalvis arba šiek tiek gelsvas,
- švirkštiklis buvo numestas arba yra akivaizdžiai pažeistas.

4.3 Kontraindikacijos

Zinbryta yra kontraindikuotinas pacientams, kuriems yra buvę sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (pvz., anafilaksijos arba anafilaktoidinių reakcijų) į visas daklizumabo formas arba bet kurią pagalbinę Zinbryta medžiagą (žr. 6.1 skyrių).

Anksčiau diagnozuota kepenų liga arba kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kepenų pažeidimas

Dėl kepenų pažeidimo pavojaus Zinbryta vartojimas yra ribojamas (žr. 4.1 skyrių).

Pacientams, gydytiems Zinbryta, pasireiškė sunkus kepenų pažeidimas, įskaitant transaminazių aktyvumo serume padidėjimą ir mirtinus autoimuninio hepatito bei žaibinio kepenų nepakankamumo atvejus (žr. 4.8 skyrių). Tokie atvejai pasireiškė praėjus nedaug laiko nuo gydymo pradžios pakartotinius gydymo kursus gavusiems pacientams ir praėjus keliems mėnesiams po gydymo nutraukimo.

Prieš pradėdant gydyti Zinbryta, reikia nustatyti transaminazių (AST ir ALT) aktyvumą bei bendrojo bilirubino koncentraciją serume ir ištirti pacientus dėl hepatito B (HBV) ir C (HCV). Nerekomenduojama pradėti gydyti pacientų, kurių ALT arba AST aktyvumas ≥ 2 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR); gydymas kontraindikuotinas pacientams, kuriems jau anksčiau diagnozuotas kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kurių HBV arba HCV infekcijos tyrimo rezultatas teigiamas, rekomenduojama pasitarti su gydytoju, turinčiu HBV arba HCV gydymo patirties. Nerekomenduojama pradėti gydyti pacientų, kuriems anksčiau buvo diagnozuotos kitos nei išsėtinė sklerozė gretutinės autoimuninės būklės.

Gydymo metu pacientų transaminazių aktyvumą serume ir bendrojo bilirubino koncentraciją reikia stebėti bent kartą per mėnesį likus kiek įmanoma mažiau laiko prieš kiekvieną dozės skyrimą arba dažniau esant klinikinėms indikacijoms ir iki 6 mėnesių po paskutinės Zinbryta dozės vartojimo. Rekomenduojama nutraukti gydymą pacientams, kurių ALT arba AST aktyvumas pasidaro >3 kartus didesnis už VNR, nepriklausomai nuo bilirubino koncentracijos.

Pacientus reikia informuoti apie kepenų pažeidimo pavojų bei periodinio stebėjimo būtinybę ir įspėti apie požymius ar simptomus, kurie rodo kepenų disfunkciją. Jeigu atsiranda klinikinių požymių ar simptomų, rodančių kepenų disfunkciją (pvz., nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, nuovargis, anoreksija, gelta ir (arba) tamsus šlapimas), rekomenduojama nedelsiant nustatyti transaminazių aktyvumą serume, prireikus, nutraukti gydymą Zinbryta ir skubiai nukreipti pacientą pas kepenų ligų specialistą.

Reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą, jeigu nepavyksta pasiekti pakankamo atsako arba pacientas nesilaiko reikalavimo atvykti į suplanuotus kepenų tyrimų stebėjimo vizitus.

Reikia būti atsargiems kartu su Zinbryta skiriant vaistinių preparatų, kurie žinomi kaip galintys sukelti toksinį poveikį kepenims, įskaitant be recepto parduodamus preparatus ir augalinius papildus (žr. 4.5 skyrių).

Daugiau informacijos apie Poveikio kepenims rizikos valdymo gaires gydytojams ir paciento kortelę, kuriuos rekomenduojama naudoti su šiuo vaistu, žr. toliau pateiktoje skiltyje „Mokomosios gairės“.

Mokomosios gairės

Visi gydytojai, kurie ruošiasi skirti Zinbryta, būtinai turi būti susipažinę su šio vaistinio preparato Poveikio kepenims rizikos valdymo gairėmis gydytojams.

Gydytojas turi aptarti kepenų pažeidimo pavojus su pacientais ir pateikti jiems paciento kortelę.

Kortelėje pacientams aprašoma sunkaus kepenų pažeidimo rizika ir galimi simptomai, todėl jie žinos, kada turi laiku kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą. Be to, kortelėje paaiškinta, kodėl reikia stebėti kepenų funkciją, ir pacientas informuojamas, kad labai svarbu kas mėnesį atlikti kraujo tyrimus.

Odos reakcijos

Vartojant Zinbryta nustatyta odos reakcijų, kai kurios jų buvo sunkios (pavyzdžiui, eksfoliacinis bėrimas arba dermatitas, toksinis odos išbėrimas). Odos reakcijos paprastai išnyksta gydant įprastai, įskaitant gydymą vietiniais arba sisteminiais steroidais. Jei pacientui išsivysto difuzinis bėrimas arba bėrimas su smarkiu uždegimu, gali reikėti siųsti pacientą pas dermatologą ir nutraukti Zinbryta vartojimą (žr. 4.8 skyrių).

Depresija

Zinbryta reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems buvo arba yra depresinių sutrikimų. Pacientams, gydytiems Zinbryta, reikia patarti apie bet kokius naujus arba sunkėjančius depresijos simptomus ir (arba) mintis apie savižudybę nedelsiant pranešti gydančiam gydytojui. Jei pacientas susergera sunkia depresija ir (arba) kyla minčių apie savižudybę, reikia apsvarstyti, ar nutraukti gydymą Zinbryta (žr. 4.8 skyrių).

Infekcijos

Vartojant Zinbryta buvo pranešta apie infekcijų, kartais sunkių (pavyzdžiui, plaučių uždegimo ir bronchito) atvejus. Jei pasireiškia sunki infekcija, gali reikėti nutraukti gydymą, kol infekcija bus išgydyta.

Buvo pranešta apie tuberkuliozės infekcijas pacientams, vartojusiems Zinbryta. Pacientus, kuriems buvo diagnozuota tuberkuliozė arba gyvenantiems šios ligos endeminėse srityse, būtina patikrinti dėl aktyvios tuberkuliozės prieš pradedant gydymą ir šiuos pacientus reikia stebėti gydymo metu.

Reikia apsvarstyti, ar pacientams, sergantiems sunkia aktyvia infekcija, nereikėtų atidėti gydymo Zinbryta (žr. 4.8 skyrių).

Zinbryta poveikis pacientams, sergantiems imunodeficito sindromais, netirtas.

Autoimuninė hemolizinė anemija

Buvo pranešimų apie Zinbryta gydytiems pacientams nustatytą autoimuninę hemolizinę anemiją, kuri praėjo taikant standartinį gydymą ir nutraukus Zinbryta vartojimą. Jeigu pacientui pasireiškė autoimuninės hemolizinės anemijos požymių ar simptomų (pvz., išblyškimas, nuovargis, tamsus šlapimas, gelta, dusulys), apsvarstykite galimybę nukreipti pacientą pas specialistą ir nutraukti Zinbryta vartojimą (žr. 4.8 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimai

Pranešta apie kolito atvejus gydant Zinbryta. Kolitas gijo nutraukus gydymą Zinbryta ir gydant kolitą įprastai. Patariama pacientus, kuriems pasireiškia kolito simptomų (pavyzdžiui, pilvo skausmas, karščiavimas, užsitęsęs viduriavimas), siusti konsultacijai pas specialistą (žr. 4.8 skyrių).

Limfopenija

Klinikinių tyrimų su Zinbryta metu nustatyta limfopenija dažniausiai buvo lengva ar vidutinio sunkumo ($\geq 500/\text{mm}^3$). Klinikinių tyrimų su Zinbryta metu ilgalaikės sunkios limfopenijos ($< 500/\text{mm}^3$) atvejų nenustatyta. Tačiau dėl atsargumo rekomenduojama kas 3 mėnesius atlikti bendrąjį kraujo tyrimą.

Su Zinbryta gydymu susijusios progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) rizika nenustatyta.

Aplinkybės, susijusios su pagalbine medžiaga

Šio vaisto dozėje yra 0,14 mmol natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės pacientams, kurie riboja natrio druskų suvartojimą su maistu.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nesitikima, kad Zinbryta būtų metabolizuojamas kepenų fermentų ar šalinamas per inkstus. Apie Zinbryta vartojimą kartu su simptominiais IS gydymo būdais duomenų yra nedaug.

Kepenų pažeidimas

Pacientams, vartojusiems Zinbryta kartu su kitais toksinių poveikį kepenims darančiais vaistiniais preparatais, pasitaikė kepenų pažeidimo atvejų, nors tokių vaistinių preparatų vaidmuo nėra aiškus. Rekomenduojama būti atsargiems kartu su Zinbryta skiriant vaistinių preparatų, kurie žinomi kaip

galintys sukelti toksinį poveikį kepenims, įskaitant be recepto parduodamus preparatus ir augalinius papildus (žr. 4.4 skyrių).

Imunizacija

Skiepijimo gyvų virusų vakcinomis saugumas vartojant Zinbryta netirtas. Skiepyti gyvosiomis vakcinomis nepatariama gydymo metu ir 4 mėnesius po gydymo.

Klinikinio tyrimo metu pacientų ($n = 90$), ilgą laiką gydomų Zinbryta, imuninis atsakas į inaktyvintą trivalentę sezoninio gripo viruso vakciną buvo tinkamas. Šis imuninis atsakas į sezoninio gripo vakciną ir pacientų seroprotekcijos ir serokonversijos dažnis buvo panašūs į šiuos rodiklius sveikų savanorių populiacijoje. Pacientai, vartojantys Zinbryta, gali būti skiepijami negyvosiomis vakcinomis.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Zinbryta vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Zinbryta turi būti skiriamas nėštumo metu, tik jei galima nauda pateisina galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Turimi žindančių pavianų rūšies beždžionių toksikologiniai duomenys rodo, kad daklizumabas beta išsiskiria į pieną (daugiau informacijos žr. 5.3 skyriuje). Nežinoma, ar Zinbryta išsiskiriamas į motinos pieną. Nors žmogaus IgG išsiskiria į motinos pieną, paskelbti duomenys rodo, kad motinos piene esantys antikūnai nepatenka į naujagimių ir kūdikių kraujotaką reikšmingais kiekiais. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Jei moteris nori žindyti vartodama Zinbryta, reikia atsizvelgti į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą moteriai.

Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais metu poveikio patinų ar patelių vaisingumui, vertinant vaisingumo rodiklius, nenustatyta (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie Zinbryta poveikį žmogaus vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zinbryta gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Placebu kontroliuojamo tyrimo metu (SELECT tyrimas) 417 pacientams skirta Zinbryta (150 mg, $n = 208$; 300 mg, $n = 209$, kas 4 savaites) iki 1 metų. Aktyviuoju preparatu kontroliuojamo tyrimo metu (DECIDE tyrimas) 919 pacientų skirta Zinbryta (po 150 mg kas 4 savaites), o 922 pacientai vartojo interferoną beta-1a injekcijomis į raumenis (po 30 mikrogramų per savaitę) mažiausiai 2 metus ir iki 3 metų.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą Zinbryta, buvo kepenų reakcijos, įskaitant transaminazių aktyvumo serume padidėjimą (5 %) ir odos reakcijas (4 %) (žr. 4.4 skyrių).

Dažniausios su Zinbryta vartojimu susijusios nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo bėrimas, padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas, depresija, nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, gripas, burnos ir ryklės skausmas bei limfadenopatija.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos nurodant „MedDRA“ klasifikacijos pageidautinus terminus, skirstant pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra grupuojamos į šias dažnio kategorijas:

- labai dažni ($\geq 1/10$),
- dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$),
- nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$),
- reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$),
- labai reti ($< 1/10\,000$),
- dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant Zinbryta (150 mg)

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija †	Labai dažni
	Nazofaringitas†	Labai dažni
	Pneumonija	Dažni
	Kvėpavimo takų infekcija	Dažni
	Bronchitas	Dažni
	Virusinė infekcija	Dažni
	Gripas†	Dažni
	Laringitas	Dažni
	Tonzilitas†	Dažni
	Faringitas	Dažni
	Folikulitas	Dažni
	Rinitas*	Dažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfadenopatija†	Dažni
	Limfadenitas	Dažni
	Anemija*	Dažni
	Autoimuninė hemolizinė anemija	Nedažni
Imuninės sistemos sutrikimai	Sarkoidozė	Nedažni
Psichikos sutrikimai	Depresija*	Dažni
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Burnos ir ryklės skausmas†	Dažni
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Dažni
	Kolitas	Dažni
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dermatitas	Dažni
	Alerginis dermatitas	Dažni
	Egzema†	Dažni
	Psoriazė	Dažni
	Seborėjinis dermatitas †	Dažni
	Odos eksfoliacija	Dažni
	Bėrimas*†	Dažni
	Makulopapulinis bėrimas	Dažni
	Spuogai†	Dažni
	Eritema	Dažni
	Niežulys	Dažni
	Sausa oda	Dažni
	Eksfoliacinis išbėrimas	Nedažni
	Toksiniškos odos išbėrimas	Nedažni
	Monetiškąji egzema	Nedažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas*	Dažni

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs transaminazių aktyvumas	Labai dažni
	Autoimuninis hepatitas	Nedažni
	Žaibinis hepatitas	Dažnis nežinomas
Tyrimai	Pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai	Labai dažni
	Sumažėjęs limfocitų skaičius	Dažni

* Nustatytas ≥ 2 % dažniau lyginant su placebo.

† Nustatytas ≥ 2 % dažniau lyginant su interferonu beta-1a (į raumenis).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kepenų pažeidimas

Pacientams, gydytiems Zinbryta, pasireiškė sunkus kepenų pažeidimas, įskaitant mirtimi pasibaigusius autoimuninio hepatito ir žaibinio kepenų nepakankamumo atvejus. Sunkių reakcijų, įskaitant autoimuninį hepatitą, hepatitą ir gelta, atliekant klinikinius tyrimus nustatyta 1,7 % pacientų.

Klinikinių tyrimų metu transaminazių aktyvumo padidėjimas serume nustatytas bet kuriuo gydymo metu ir iki 6 mėnesių po paskutinės Zinbryta dozės pavartojimo. Daugumai pacientų toks padidėjimas buvo nesunkus (ne didesnis kaip 3 x VNR) ir praėjo savaime. Atliekant klinikinius tyrimus dažniau pranešta apie didesnę ALT ar AST aktyvumą Zinbryta gydytiems pacientams, palyginti su placebo grupe ar interferono beta-1a (į raumenis) grupe. Zinbryta gydytų pacientų grupėje gydymo nutraukimo dažnis dėl su vaisto vartojimu susijusių kepenų funkcijos sutrikimų buvo 5 %, o pacientų, vartojusių interferoną beta-1a (į raumenis), grupėje – 4 %.

2 lentelė. Atliekant klinikinius tyrimus stebėtas didžiausių ALT arba AST aktyvumo reikšmių (pagal laboratorinius duomenis) kumuliacinis dažnis

	Daklizumabas 150 mg (N=1 943)	Interferonas beta-1a (N=922)	Placebas (N=204)
Bendroji ekspozicija (tiriamąjį metais)	7 011	1 884	210
≥ 3 x VNR	13,6 %	8,5 %	3,4 %
> 5 x VNR	9,0 %	3,4 %	0,5 %
> 10 x VNR	4,3 %	1,3 %	0,0 %
> 20 x VNR	1,4 %	0,4 %	0,0 %
AST arba ALT ≥ 3 x VNR IR bendrasis bilirubinas ≥ 2 x VNR	0,77 %	0,1 %	0,5 %

Odos reakcijos

Klinikinių tyrimų metu vartojus Zinbryta padidėjo odos reakcijų dažnis (18 %, palyginti su 13 % (placebas); 37 %, palyginti su 19 % (interferonas beta-1a [į raumenis])) ir sunkių odos reakcijų dažnis (< 1 %, palyginti su 0 % [placebas]; 2 %, palyginti su < 1 % (interferonas beta-1a [į raumenis])), palyginti su placebo ir interferonu beta-1a (į raumenis).

Dažniausios odos reakcijos buvo bėrimas, dermatitas ir egzema. Dauguma pacientams pasireiškusių odos reakcijų buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo. Gydymo nutraukimo dėl odos reakcijų dažnis Zinbryta vartojusiems pacientams buvo 4 %.

Depresija

Klinikinių tyrimų metu vartojus Zinbryta padidėjo depresijos dažnis (5 %, palyginti su 1 % [placebas]; 8 %, palyginti su 6 % (interferonas beta-1a [į raumenis])); pacientams, vartojusiems Zinbryta, sunkių depresijos reakcijų dažnis buvo < 1 %.

Infekcijos

Klinikinių tyrimų metu vartojus Zinbryta padidėjo infekcijų dažnis (50 % ir 44 % [placebas] ir 65 % ir 57 % (interferonas beta-1a [į raumenis])) ir sunkių infekcijų dažnis (3 %, palyginti su 0 % [placebas]; 4 %, palyginti su 2 % (interferonas beta-1a [į raumenis])), palyginti su placebo ir interferonu beta-1a (į raumenis). Dažniausi infekcijų tipai buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ir virusinės infekcijos. Jų trukmės mediana gydymo grupėse buvo panaši. Infekcijų ir sunkių infekcijų dažnis bėgant laikui nedidėjo. Dauguma pacientų, kuriems pasireiškė infekcijos, buvo toliau gydomi Zinbryta. Gydymo Zinbryta nutraukimo dėl infekcijos dažnis buvo < 1 %.

Autoimuninė hemolizinė anemija

Klinikinių tyrimų metu autoimuninė hemolizinė anemija buvo nustatyta < 1 % Zinbryta gydytų pacientų.

Virškinimo trakto sutrikimai

Klinikinių tyrimų metu Zinbryta gydytų pacientų grupėje dažniau nustatytas sunkus kolitas (< 1 %).

Limfadenopatija

Klinikinių tyrimų metu vartojus Zinbryta padidėjo limfadenopatijos dažnis, šis sutrikimas pasireiškėdavo per visą gydymo laikotarpį. Zinbryta gydytų pacientų gydymo nutraukimo dėl limfadenopatijos dažnis buvo < 1 %. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė limfadenopatija, gydymas Zinbryta buvo tęsiamas; daugeliu atvejų sutrikimas praeidavo per 3 mėnesius.

Imunogeniškumas

DECIDE tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) pacientai buvo tiriami dėl antikūnų prieš vaistinį preparatą (daklizumabą beta) 4 savaitę ir vėliau maždaug kas 3 mėnesius. Gydymo laikotarpiu atsirandančių antikūnų prieš vaistą ir neutralizuojančių antikūnų nustatyta atitinkamai 19 % (175/913) ir 8 % (71/913) tyrimo pacientų. Dažniausiai gydymo metu atsiradusių antikūnų prieš vaistą buvo nustatoma laikinai (12 % (110/913)), likusi mažuma (7 % (65/913)) atvejų buvo ilgalaikiai. Tarp tiriamų pacientų, daugumai gydymo metu atsiradusių neutralizuojančių antikūnų buvo nustatoma laikinai (6 % (56 iš 913)), o 2 % pacientų (15 iš 913) antikūnų buvo nustatoma nuolat. Gydymo metu antikūnų prieš vaistą ir neutralizuojančių antikūnų dažniausiai buvo nustatoma per pirmuosius gydymo metus, o jų dažnis mažėjo tęsiant gydymą Zinbryta.

Pacientams, kuriems atsirado neutralizuojančių antikūnų, daklizumabo beta klirensas padidėjo vidutiniškai 19 % (žr. 5.2 skyrių). Aiškaus ryšio tarp antikūnų prieš vaistą arba neutralizuojančių antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako, nepageidaujamų reakcijų arba daklizumabo beta farmakodinaminių duomenų, nėra.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie perdozavimo atvejus yra nedaug. Didesnės kaip 300 mg dozės po oda ir 400 mg dozės į veną saugumas neištirtas. Mažesnės dozės buvo gerai toleruojamos be jokio akivaizdaus ūminio toksinio poveikio pasireiškimo. Tikimasi, kad galimos nepageidaujamos reakcijos, viršijant šį kiekį, atitiktų daklizumabo beta saugumo duomenis pacientams, sergantiems IS.

Gydymas

Perdozavus šio vaisto, pacientams gali prireikti medicininės pagalbos, turi būti suteiktas tinkamas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, interleukino inhibitoriai, ATC kodas – L04AC01

Veikimo mechanizmas

Daklizumabas beta – tai humanizuotas IgG1 monokloninis antikūnas, kuris prisijungia prie CD25 (IL-2R α) ir neleidžia IL2 prisijungti prie CD25. Daklizumabas beta moduliuoja IL-2 signalo perdavimą blokuodamas nuo CD25 priklausomus didelio giminiškumo IL-2 receptoriaus signalus, dėl to padidėja IL-2, gebančio perduoti signalus per tarpinio giminiškumo IL-2 receptorių, kiekis. Pagrindiniai šio IL-2 mechanizmo moduliavimo poveikio būdai, galbūt susiję su IS gydymo daklizumabu beta poveikiu, yra selektyvus aktyvintų T ląstelių atsako antagonizmas ir imunitetą reguliuojančių CD56^{sviesios} natūralių ląstelių kelių (NK) kiekio didinimas, kuris selektyviai mažina aktyvintų T ląstelių kiekį. Manoma, kad kartu šie imunomoduliaciniai daklizumabo beta poveikiai sergant IS lengvina CNS patologiją ir taip sumažina paūmėjimų skaičių, lėtina negalios progresavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Klinikinių tyrimų metu farmakodinaminis Zinbryta (po 150 mg dozę kas 4 savaites po oda) poveikis atitiko IL-2 signalų perdavimo mechanizmo moduliavimą pagal greitą ir ilgalaikį cirkuliuojančių T ląstelių tikslinių CD25 receptorių įsotinimą ir ilgalaikę maždaug 2 kartus padidėjusią serumo IL-2 koncentraciją. Be to, nustatytas CD56^{sviesios} NK ląstelių kiekio padidėjimas ir reguliuojamųjų T ląstelių (apibrėžiamų kaip CD4⁺CD127^{žemas}FoxP3⁺ T ląstelės) sumažėjimas per 2 savaites po pirmosios dozės, CD56^{sviesios} NK ląstelių kiekio padidėjimas 5 kartus nuo pradinio lygmens ir maždaug 60 % reguliuojamųjų T ląstelių kiekio sumažėjimas per gydymo fazę, o iki pradinių reikšmių kiekiai grįžo praėjus maždaug 20–24 savaitėms po paskutinės dozės. Gydymo Zinbryta metu per pirmuosius gydymo metus vidutinis pagrindinių imuninių potipių (T, B bei NK) ląstelių kiekis išliko normos ribose, bendrasis limfocitų, T ir B ląstelių kiekis sumažėjo vidutiniškai $\leq 10\%$ nuo pradinio lygio. Bendrasis limfocitų kiekis grįžo į pradinį lygį apytiksliai po 8–12 savaičių po paskutinės Zinbryta dozės (150 mg) pavartojimo. $< 0,8 \times 10^9$ ląstelių/l ([bendrieji nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijai – CTCAE] 2 laipsnis; bent vienas matavimas) bendrasis limfocitų kiekis nustatytas 4 % placebo vartojusių pacientų ir 5 % pacientų, vartojusių Zinbryta, SELECT tyrimo metu ir 9 % interferonu beta-1a (į raumenis) gydytų pacientų ir 8 % pacientų, vartojusių Zinbryta, DECIDE tyrimo metu. Bendrasis NK ląstelių kiekis padidėjo maždaug 1,5 karto dėl CD56^{sviesios} NK ląstelių pokyčio.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Zinbryta veiksmingumas buvo tiriamas atliekant du tyrimus (SELECT ir DECIDE) su pacientais, sergančiais RIS. SELECT tyrimas buvo dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas tyrimas, jo metu lyginti Zinbryta 150 mg (n = 208) arba 300 mg (n = 209) ir placebo (n = 204), skiriant kas 4 savaites, iš viso 52 savaites. DECIDE tyrimas buvo dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, veikliuoju preparatu kontroliuojamas tyrimas, jo metu lyginti Zinbryta 150 mg kas 4 savaites (n = 919) su interferonu beta-1a (į raumenis) 30 mikrogramų kartą per savaitę (n = 922), nuo mažiausiai 2 metų iki ne ilgiau nei 3 metų (nuo 96 iki 144 savaičių). Tyrimo planai ir pacientų pradinės charakteristikos pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. SELECT ir DECIDE tyrimų planas ir pacientų pradinės charakteristikos

Tyrimo pavadinimas	SELECT	DECIDE
Tyrimo planas		
Gydymas	52 savaitės	96–144 savaitės
Ligos istorija	Pacientai, sergantys RIS, bent 1 atkrytis (klinikinis ir [arba] MRT) per metus prieš atsitiktinę atranką, ir EDSS įvertinimas nuo 0 iki 5,0 balo. DECIDE tyrimo metu taip pat buvo reikalaujama bent 2 atkryčių (vieno iš jų – klinikinio paūmėjimo) per paskutinius 3 metus.	

Pradinės charakteristikos		
Vidutinis amžius (metai)	35,7	36,3
Vidutinė ligos trukmė (metai)	4,1	4,2
Vidutinis atkryčių skaičius per 12 mėnesių prieš tyrimą	1,4	1,6
EDSS įvertinimo mediana	2,5	2,0
Pacientų, kuriems EDSS buvo $\geq 3,5$, procentinė dalis	36 %	30 %
Pacientų, kuriems nustatyta ≥ 1 Gd kaupiančių pakitimų, procentinė dalis (vidurkis)	44 % (1,8)	46 % (2,1)
Pacientų, kuriems nustatyta ≥ 2 paūmėjimų per metus iki tyrimo, procentinė dalis	31 %	46 %
Pacientų, anksčiau vartojusių ligos eigą modifikuojantį gydymą, procentinė dalis (%)	20 %	41 %

SELECT tyrimo rezultatai pateikti 4 lentelėje. Gydymas Zinbryta (150 mg kas 4 savaites), palyginti su placebo, reikšmingai sumažino metinį atkryčių dažnį (angl. *annualised relapse rate* – ARR) ir atkryčio riziką, palyginti su placebo. Be to, buvo nustatytas statistiškai reikšmingas poveikis 24 savaitę patvirtintam Zinbryta gydomų pacientų negalios progresavimui (rizikos santykis 0,24 [(95 % PI: 0,09, 0,63)]. 300 mg dozė nebuvo naudingesnė už 150 mg dozę.

4 lentelė. SELECT tyrimo klinikiniai ir MRT rezultatai (52 savaitės)

	Placebas	Zinbryta, 150 mg	p reikšmė
Klinikinės vertinamosios baigtys			
Pacientų skaičius	196	201	
Metinis atkryčių dažnis	0,458	0,211	
Dažnio santykis (95 % PI)		0,461 (0,318, 0,668)	p < 0,0001
Pacientų, kuriems nepasireiškė atkrytis, procentinė dalis	64 %	81 %	
Santykinė rizika* (95 % PI)		0,45 (0,30, 0,67)	p < 0,0001
Pacientų, kuriems 24 savaitę patvirtintas negalios progresavimas, procentinė dalis	11 %	2,6 %	
Santykinė rizika (95 % PI)		0,24 (0,09, 0,63)	p = 0,0037
Pacientų, kuriems 12 savaitę patvirtintas negalios progresavimas, procentinė dalis	13 %	6 %	
Santykinė rizika (95 % PI)		0,43 (0,21, 0,88)	p = 0,0211
Vidutinis MSIS-29 fizinio įvertinimo pokytis	3,0 taško pablogėjimas	1,0 taško pagerėjimas	p = 0,0008

MRT vertinamosios baigtys[#]			
Vidutinis naujų ir naujai didėjančių T2 hiperintensinių pakitimų skaičius	8,13	2,4	
Pažeidimų vidutinis dažnis (95 % PI)		0,30 (0,22, 0,40)	p < 0,0001
Vidutinis naujų T1 Gd kaupiančių pakitimų tarp 8 ir 24 savaičių (kas mėnesį atliekant MRT tyrimą) skaičius	4,79	1,46	
Pažeidimų vidutinis dažnis (95 % PI)		0,31 (0,20, 0,48)	p < 0,0001

* Atkryčio santykinė rizika.

[#] Analizuojant magnetinio rezonanso skenavimų duomenis, kiekvienai vertinamajai baigčiai buvo naudotas įvertinamas duomenų rinkinys. T1 vaizdo sustiprinimas gadoliniu: MRT intensyvi populiacija.

5 lentelėje ir 1-2 paveikslėlyje pateikti DECIDE tyrimo rezultatai. Vartojant Zinbryta reikšmingai sumažėjo ARR ir atkryčio rizika, palyginti su interferonu beta-1a (į raumenis) gydytų pacientų duomenimis. Be to, buvo nustatytas statistiškai reikšmingas poveikis 24 savaitę patvirtintam Zinbryta gydomų pacientų negalios progresavimui (rizikos santykis 0,73 [(95 % PI: 0,55, 0,98)]. 96 savaitę Zinbryta statistiškai reikšmingai sumažino naujų ar naujai didėjančių T2 hiperintensinių pakitimų skaičių, naujų T1 Gd kaupiančių pakitimų ir vidutinį naujų T1 hipointensinių pakitimų skaičių. Be to, Zinbryta kliniškai reikšmingai sumažino pacientų praneštą IS poveikio fizinei būklei įvertinimą ($\geq 7,5$ taškų MSIS-29 fizinio vertinimo pablogėjimas nuo pradžios iki 96 savaitės), palyginti su interferonu beta-1a (į raumenis).

5 lentelė. DECIDE tyrimo klinikiniai ir MRT rezultatai (96–144 savaitės) (reikšmės reiškia 96 savaitės rezultatus, nebent nurodyta kitaip)

	Interferonas beta-1a (į raumenis) 30 mikrogramų	Zinbryta, 150 mg	p reikšmė
Klinikinės vertinamosios baigtys			
Pacientų skaičius	922	919	
Metinis atkryčių dažnis*	0,393	0,216	
Dažnio santykis* (95 % PI)		0,550 (0,469, 0,645)	p < 0,0001
Pacientų, kuriems nepasireiškė atkrytis, procentinė dalis	59 %	73 %	
Santykinė rizika#* (95 % PI)		0,59 (0,50, 0,69)	p < 0,0001
Pacientų, kuriems 24 savaitę patvirtintas negalios progresavimas, procentinė dalis	12 %	9 %	
Santykinė rizika* (95 % PI)		0,73 (0,55, 0,98)	p = 0,03

Pacientų, kuriems 12 savaitę patvirtintas negalios progresavimas, procentinė dalis	14 %	12 %	
Santykinė rizika* (95 % PI)		0,84 (0,66, 1,07)	p = 0,16
Procentinė dalis pacientų, kuriems kliniškai reikšmingai pablogėjo MSIS-29 fizinis įvertinimas (≥ 7,5 taško)	23 %	19 %	
Šansų santykis (95 % PI)		0,76 (0,60, 0,95)	p = 0,018
MRT vertinamosios baigtys†			
Vidutinis naujų ar naujai didėjančių T2 hiperintensinių pakitimų skaičius	9,44	4,31	
Pažeidimų vidutinis dažnis (95 % PI)		0,46 (0,39, 0,53)	p < 0,0001
Vidutinis naujų T1 Gd kaupiančių pakitimų skaičius	1,0	0,4	
Šansų santykis (95 % PI)		0,25 (0,20, 0,32)	p < 0,0001
Vidutinis naujų T1 hipointensinių pakitimų skaičius	4,43	2,13	
Pažeidimų vidutinis dažnis (95 % PI)		0,48 (0,42, 0,55)	p < 0,0001

* Dažnio ir rizikos sumažėjimas / tiksliniai rodikliai skaičiuojami visą gydymo laikotarpį iki 144 gydymo savaitės.

Atkryčio santykinė rizika.

† Analizuojant magnetinio rezonanso skenavimų duomenis, kiekvienai vertinamajai baigčiai buvo naudotas įvertinamas duomenų rinkinys.

SELECT ir DECIDE tyrimų pogrupių analizė parodė nuoseklų Zinbryta poveikį, palyginti su placebo ir interferono beta-1a (į raumenis) poveikiu pogrupiuose, apibrėžtuose pagal demografinius rodiklius ir IS ligos charakteristikas. DECIDE tyrimo pogrupių analizė parodė statistiškai reikšmingą ARR ir naujų ar naujai didėjančių T2 hiperintensinių pažeidimų skaičiaus sumažėjimą pogrupiuose (pagal lytį, amžių, ankstesnį IS ligos eigą modifikuojantį gydymą ir ligos aktyvumo lygį), palyginti su interferonu beta-1a (į raumenis).

Nors poveikis negalios progresavimui daugiausiai buvo stebėtas pacientams, kurių pradinis įvertis pagal išplėstinę negalios būklės vertinimo skalę (angl., *Expanded Disability Status Scale* [EDSS]) buvo < 3,5 balo, gauta veiksmingumo įrodymų pacientams, sergantiems recidyvuojančia antrine progresuojančia išsėtine skleroze (APIS), kurie buvo apibūdinti kaip pacientai, kurių pradinis įvertis pagal EDSS buvo ≥ 3,5 balo ir kurie turėjo bent vieną iš trijų požymių (patvirtintas EDSS blogėjimas per 24 savaites arba laiko, per kurį įveikiamas 25 pėdų atstumas [angl., *Timed 25-foot Walk* {T25FW}], sumažėjimas ≥ 20 %, arba 9 duobučių mėginio [angl., *9-Hole Peg Test* {9-HPT}] įverčio pablogėjimas ≥ 20 %).

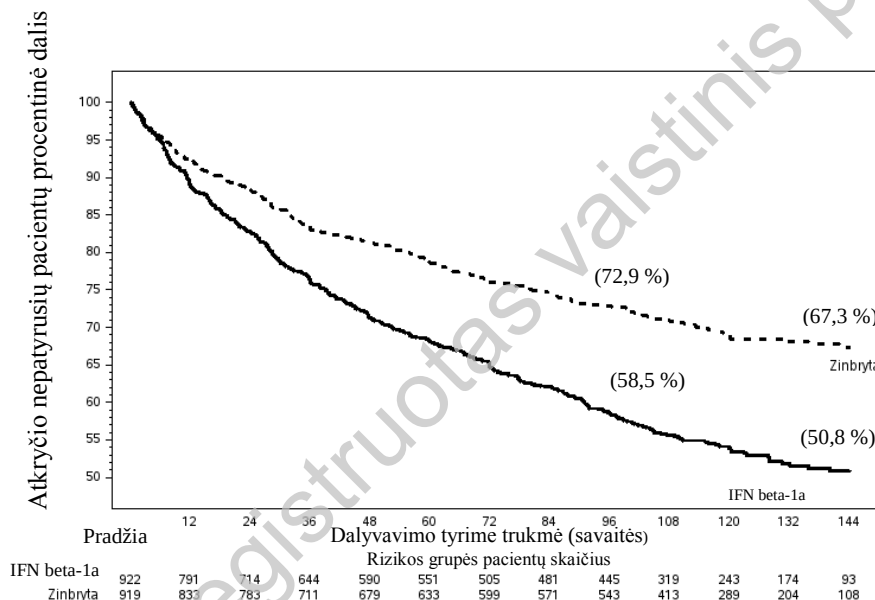
Veiksmingumas pacientams, kurių liga labai aktyvi

Labai aktyvi liga buvo apibrėžta taip:

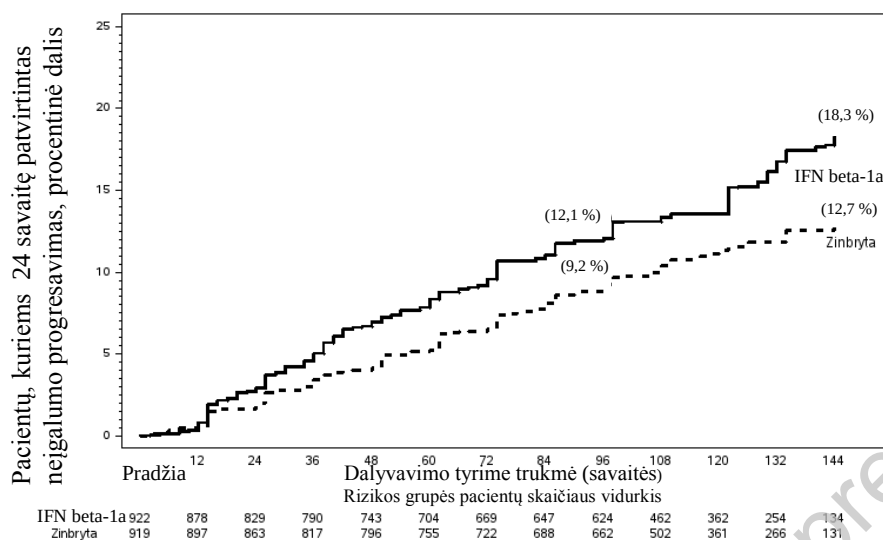
- pacientai, patyrę 2 arba daugiau atkryčių per 1 metus ir turintys 1 arba daugiau Gd kaupiančių pakitimų galvos smegenų MRT, arba
- pacientai, kuriems nepasireiškė atsakas į visą tinkamą ankstesnį ligos eigą modifikuojančio gydymo kursą (mažiausiai 1 metų trukmės), kurie yra patyrę bent 1 atkrytį per praėjusius metus, kol buvo gydomi, ir turintys bent 9 T2 hiperintensinius pakitimus galvos MRT arba bent 1 Gd kaupiantį pakitimą, arba atkryčio dažnis per ankstesnius metus nepasikeitė arba padidėjo, palyginti su ankstesniais 2 metais.

DECIDE klinikinio tyrimo duomenys parodė, kad labai aktyvios ligos pogrupyje gydymo poveikis buvo panašus. Palyginti su interferonu beta 1a (į raumenis) (n = 440), Zinbryta (n = 404) sumažino ARR (dažnio santykis 0,52 [95 % PI: 0,42, 0,64], $p < 0,0001$), naujų ar naujai didėjančių T2 hiperintensinių pažeidimų skaičių (pažeidimų vidutinis dažnis 0,46 [95 % PI: 0,37, 0,57], $p < 0,0001$) ir 24 savaitę patvirtintą negalios progresavimą (santykinė rizika 0,60 [95 % PI: 0,40, 0,89], $p = 0,012$).

1 pav. Atkryčio nepatyrusių pacientų procentinė dalis (DECIDE tyrimas)



2 pav. Pacientų, kuriems 24 savaitę patvirtinta negalia, dalis (DECIDE tyrimas)



Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Zinbryta tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis išsėtinei sklerozei gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Daklizumabo beta farmakokinetiką gerai apibūdina dviejų skyrių modelis su pirmosios eilės absorbcija ir eliminacija.

Absorbcija

Sušvirkštus po oda daklizumabo beta, vidutinis laikas, per kurį pasiekama didžiausia koncentracija serume (T_{max}), svyravo nuo 5 iki 7 dienų. Absoliutus biologinis po oda sušvirkšto 150 mg daklizumabo beta prieinamumas buvo maždaug 90 % pagal kryžminio tyrimo populiacijos farmakokinetikos analizę, preparato vartojant po oda ir į veną.

Pasiskirstymas

Sušvirkštus po oda 150 mg daklizumabo beta kas 4 savaites, daklizumabo beta pusiausvyrinė koncentracija susidaro po 4-osios dozės ir jo kaupiasi iki maždaug 2,5 karto didesnės koncentracijos, palyginti su vienkartinė doze. Esant pusiausvyrinei koncentracijai, daklizumabo beta vidutinė didžiausia koncentracija serume (C_{max}), mažiausia koncentracija serume (C_{min}) ir ploto po serumo koncentracijos ir laiko kreivė per dozavimo intervalą (AUC_{tau}) reikšmės buvo atitinkamai maždaug 30 mikrogramų/ml, 15 mikrogramų/ml ir 640 diena*mikrogramų/ml, variacija tarp pacientų (CV, %) buvo maždaug 40 %.

Kryžminio tyrimo populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, daklizumabo beta pusiausvyrinis pasiskirstymo tūris yra 6,34 l, kai paciento kūno masė yra maždaug 68 kg (vertintų pacientų apytikslė mediana). Šis mažas pasiskirstymo tūris rodo, kad daklizumabas beta daugiausia kaupiasi kraujagyslėse ir intersticiniuose tarpuose.

Biotransformacija

Pagrindinis daklizumabo beta metabolizmo būdas nenustatytas. Kaip IgG1 monokloninis antikūnas, daklizumabas beta turėtų būti katabolizuojamas į peptidus ir aminorūgštis, taip pat kaip endogeniniai IgG. Nėra tikėtina, kad daklizumabas beta bus metabolizuojamas kepenų fermentų, pavyzdžiui, CYP izofermentų (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Kadangi tai IgG1 monokloninis antikūnas, nėra tikėtina, kad daklizumabas beta eliminuojamas per inkstus.

Kryžminio tyrimo populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, daklizumabo beta klirensas yra 0,212 l per parą, o galutinės pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 21 diena. Daklizumabo beta klirensas pacientams, kuriems atsirado neutralizuojančių antikūnų, buvo vidutiniškai 19 % didesnis (žr. 4.8 skyrių „Imunogeniškumas“).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Kryžminio tyrimo populiacijos farmakokinetikos analizė atitinka atskirų tyrimų rezultatus ir rodo, kad daklizumabo beta ekspozicija daugiau negu proporcinga dozei 50–100 mg poodinės dozės intervale ir proporcinga dozei 100–300 mg poodinės dozės intervale.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Pagal tirtų IS sergančių pacientų daklizumabo beta 150 mg ir 300 mg po oda kas 4 savaites dozavimo duomenis, nebuvo aiškaus ryšio tarp daklizumabo beta ekspozicijos ir klinikinio veiksmingumo tikslinių rodiklių (ARR, T2 pakitimai ir Gd kaupiantys pakitimai) arba saugumo duomenų tikslinių rodiklių (sunki infekcija, vidutinio sunkumo ar sunkios odos nepageidaujamos reakcijos ir AST / ALT aktyvumas > 5 kartus viršija VNR).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija

Jokie tyrimai, siekiant įvertinti daklizumabo beta farmakokinetiką pacientams, kuriems diagnozuotas inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikti. Nėra tikėtina, kad daklizumabas beta eliminuojamas per inkstus arba metabolizuojamas kepenų fermentų (žr. 4.2 skyrių).

Kūno svoris

Kryžminio tyrimo populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, kūno svoris sudaro mažiau nei 40 % daklizumabo beta klirenso variacijos tarp skirtingų pacientų. DECIDE tyrimo metu nenustatyta reikšmingų klinikinio veiksmingumo ar saugumo skirtumų tarp IS sergančių pacientų pogrupių pagal svorio kvartilius.

Amžius ir lytis

Kryžminio tyrimo populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, daklizumabo beta farmakokinetika nepriklauso nuo amžiaus (intervalas: 18–66 metai, n = 1670) arba lyties (n = 567 vyrai ir 1103 moterys).

Rasė

Jokių farmakokinetikos skirtumų tarp sveikų savanorių japonų ir baltaodžių nepastebėta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinio saugumo tyrimai buvo atlikti su pavianų rūšies beždžionėmis dėl daklizumabo beta specifiškumo, nes jis jungiasi tik prie žmogaus ar primatų CD25.

Kancerogeniškumas

Daklizumabo beta kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta. Per du 9 mėnesių trukmės tyrimus su beždžionėmis jokių ikinavikinių arba neoplazminių audinių nepastebėta.

Mutageniškumas

Genotoksinio poveikio tyrimų neatlikta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Daklizumabas beta neveikė pavianų rūšies beždžionių patinų ir patelių vaisingumo (patelių ir patinų AUC atitinkamai iki 85 ir 100 kartų didesnis už gydomosios klinikinės dozės ekspoziciją). Jokio poveikio vaisiaus raidai nepastebėta ir teratogeninis poveikis nenustatytas. Daklizumabas beta neturėjo jokio poveikio palikuonims perinataliniu ir postnataliniu laikotarpiu nuo gimimo iki 6 mėnesių. Ekspozicija (AUC) svyravo nuo 55 iki 140 kartų didesnę už tą, kuri susidaro vartojant gydomąją dozę žmonėms. Daklizumabas beta buvo aptinkamas 11/14 žindančių beždžionių piene ($< 0,122$ % motinos serumo lygio), nepageidaujamų reakcijų palikuonims nepastebėta.

Toksikologija

Dviejų 9 mėnesių trukmės tyrimų, atliktų su pavianų rūšies beždžionėmis, metu po oda du kartus per savaitę buvo švirkščijama 10-200 mg/kg daklizumabo beta dozė.

Lėtinis daklizumabo beta vartojimas bet kokia doze didino odos pakitimų dažnį (palyginti su kontroliniais gyvūnais). Šie požymiai (sausų, raudonų iškilų dėmių sritys ant odos, palyginti su kontroline grupe, mikroskopiškai atitinkančios akantozę / hiperkeratozę ir poūmį ar lėtinį uždegimą) daugiausia buvo lengvi arba vidutinio sunkumo, vienas atvejis įvertintas kaip sunkus.

Beždžionių, gydytų ≥ 35 mg/kg doze (AUC 27 kartus viršija klinikinę dozę), galvos smegenyse ir nugaros smegenyse pasireiškė nuo dozės priklausomas mikroglijos agregatų susidarymo dažnio didėjimas. Po iki 12 savaičių trukmės atsistatymo laikotarpio nustatyta šio proceso grįžtamumo požymių. Mikroglijos agregatų beždžionėms dažnis ar sunkumas nedidėjo ilginant dozių skyrimo laikotarpį, agregatai nebuvo susiję su neuronų pažeidimu ar poveikiu neurologinei elgsenai. Nedidelė dalis mikroglijos agregatų buvo susiję su mikrohemoragijomis, tačiau beždžionėms nebuvo akivaizdžių funkcinų padarinių.

In vitro tyrimų duomenys rodo, kad mikroglijos agregatai susidaro ne dėl tiesioginio daklizumabo beta poveikio mikroglijos ląstelėms, bet gali būti susiję su didesniu vietiniu IL-2 biologiniu prieinamumu.

Klinikinė mikroglijos agregatų reikšmė nežinoma, bet beždžionėms nenustatyta žalingo neurologinio poveikio, susijusio su šiais mikroskopiniais pokyčiais.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio sukcinatas
Gintaro rūgštis
Natrio chloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Zinbryta galima laikyti kambario temperatūroje (iki 30 °C) gamintojo pakuotėje 30 dienų. Nedėkite Zinbryta atgal į šaldytuvą po atšildymo iki kambario temperatūros.

Jei Zinbryta buvo ne šaldytuve iš viso ilgiau nei 30 dienų arba jeigu abejojate, kaip ilgai Zinbryta buvo kambario temperatūroje, jį reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Papildoma informacija apie laikymą kambario temperatūroje pateikiama 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Užpildytas stiklinis (1 tipo) švirkštas su guminiu kamščiu ir termoplastiniu kietu adatos dangteliu, švirkšte yra 1 ml tirpalo. 29 dydžio, 0,5 colio nenuimama adata iš anksto pritvirtinta prie švirkšto.

Pakuotės dydžiai:

- pakuotė, kurioje yra vienas 150 mg užpildytas švirkštas,
- 3 mėnesių sudėtinė pakuotė, kurioje yra trys 150 mg užpildyti švirkštai (3 dėžutės, kiekvienoje yra 1 švirkštas).

Užpildytas Zinbryta švirkštas yra spyruokliniame švirkštiklyje, vadinamame Zinbryta švirkštikliu. Švirkštiklio viduje esantis švirkštas yra užpildytas stiklinis (1 tipo) švirkštas su guminiu kamščiu ir termoplastiniu kietu adatos dangteliu, švirkštiklyje yra 1 ml tirpalo. 29 dydžio, 0,5 colio nenuimama adata yra iš anksto pritvirtinta prie švirkšto.

Pakuotės dydžiai:

- pakuotė, kurioje yra vienas 150 mg užpildytas švirkštiklis,
- 3 mėnesių sudėtinė pakuotė, kurioje yra trys 150 mg užpildyti švirkštikliai (3 dėžutės, kiekvienoje yra 1 švirkštiklis).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/003

EU/1/16/1107/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. liepos 1 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinė preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
Jungtinės Valstijos

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Poveikio kepenims rizikos valdymo gairės gydytojams, paciento kortelė ir patvirtinimo forma

Prieš pradėdamas tiekti Zinbryta į kiekvienos valstybės narės rinką, registruotojas turi suderinti su nacionalinėmis kompetetingomis institucijomis švietimo programos, įskaitant pranešimo žiniasklaidai, platinimo būdų ir kitų programos aspektų, turinį ir formą.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje ES valstybėje narėje, kurioje prekiaujama Zinbryta, visi šį vaistinį preparatą išrašantys gydytojai būtų aprūpinti mokomuoju paketu, kuriuo siekiama užkirsti kelią sunkiam kepenų pažeidimui (galinčiam kelti grėsmę gyvybei arba mirtinam) ir (arba) iki minimumo sumažinti tokią riziką, taip pat informuoti pacientus, kad tokie reiškiniai yra sunkiai prognozuojami. Šią medžiagą turi sudaryti:

- Preparato charakteristikų santrauka (PCS) ir pakuotės lapelis (PL);
- Poveikio kepenims rizikos valdymo gairės gydytojams;
- Paciento kortelė;
- Patvirtinimo forma.

Poveikio kepenims rizikos valdymo gairės gydytojams turi informuoti sveikatos priežiūros specialistus (SPS) apie:

- neprognozuojamą riziką, kad bet kada gydymo metu ir netgi praėjus keliems mėnesiams po paskutinės dozės vartojimo gali pasireikšti sunkus ir potencialiai mirtinas kepenų pažeidimas;
- tai, kad visiems pacientams, kurie jau serga kepenų liga arba kurių kepenų funkcija sutrikusi, šio vaistinio preparato skyrimas kontraindikuotinas;
- rekomendaciją nepradėti gydyti pacientų, kuriems diagnozuoti autoimuniniai sutrikimai (išskyrus išsėtinę sklerozę);
- būtinybę prieš pradedant gydymą ištirti dėl hepatito B ir C ir rekomenduoti pacientams, kuriems nustatoma HBV arba HCV infekcija, pasikonsultuoti su šių būklių gydymo patirties turinčiu gydytoju;
- rekomendaciją nepradėti skirti Zinbryta pacientams, kurių ALT arba AST aktyvumas ≥ 2 kartus viršija VNR, ir nutraukti gydymą pacientams, kurių ALT arba AST aktyvumas > 3 kartus viršija VNR;
- tai, kad svarbu stebėti kepenų funkciją (AST, ALT aktyvumą ir bendrojo bilirubino koncentraciją) mažiausiai kartą per mėnesį (arba dažniau, jeigu yra klinikinių indikacijų), tai darant likus kiek įmanoma mažiau laiko prieš kiekvieną dozės skyrimą, ir iki šešių mėnesių po paskutinės dozės vartojimo;
- Zinbryta vartojančių pacientų, kuriems pasireiškia galimo kepenų pažeidimo požymių ir simptomų, valdymą, įskaitant gydymo nutraukimą, papildomos terapijos apsvartymą ir greitą siuntimą pas kepenų ligų specialistą;
- būtinybę elgtis atsargiai kartu vartojant kitus toksinį poveikį kepenims sukeliančius vaistinius preparatus;
- būtinybę įteikti pacientui Paciento kortelę ir Patvirtinimo formą, aptarti jų turinį prieš pradedant gydymą Zinbryta, informuoti pacientus apie kepenų pažeidimo riziką ir apie tai, kad reikia periodiškai stebėti požymius ar simptomus, kurie gali rodyti kepenų funkcijos sutrikimą.

Paciento kortelė turi:

- būti sudaryta taip, kad gydytojai galėtų pateikti pacientams suprantamą informaciją;
- informuoti pacientus apie neprognozuojamą riziką, kad bet kada gydymo metu ir netgi praėjus keliems mėnesiams po gydymo gali pasireikšti sunkus ir potencialiai mirtinas kepenų pažeidimas;
- informuoti pacientus apie būtinybę stebėti kepenų funkciją gydymo metu ir iki 6 mėnesių po paskutinės Zinbryta dozės vartojimo;
- paaiškinti pacientams apie tai, kaip svarbu:
 - kas mėnesį (arba dažniau, jeigu gydymo metu yra klinikinių indikacijų) atvykti atlikti kepenų funkcijos tyrimus;
 - atpažinti galimo kepenų pažeidimo požymius ir simptomus, kad pacientai žinotų apie situacijas, kai privalo nedelsdami kreiptis į gydytoją.

Patvirtinimo formos tikslas yra suteikti pacientams informaciją apie sunkaus kepenų pažeidimo riziką. Joje turi būti šie elementai:

- prieš pradedant (atnaujinant) gydymą, patvirtinimas, kad:
 - gydytojas ir pacientas aptarė sunkaus ir galimai mirtino kepenų pažeidimo riziką, tokių reakcijų neprognozuojamumą ir tai, kad gali prireikti keisti gydymą, jeigu ALT arba AST aktyvumas > 3 kartus viršys VNP;
 - pacientas suprato suteiktą informaciją apie riziką;
 - pacientas gavo vieną Patvirtinimo formos egzempliorių;
 - pacientas gavo Paciento kortelę;
- pabrėžta, kad svarbu tirti kepenų funkciją mažiausiai kartą per mėnesį (arba dažniau, jeigu yra klinikinių indikacijų) gydymo metu ir iki 6 mėnesių po paskutinės dozės vartojimo;
- pabrėžta, kad svarbu aptikti kepenų pažeidimo požymius bei simptomus, ir, jiems pasireiškus, skubiai kreiptis į gydytoją;
- paciento duomenys, parašas ir data;
- vaistą išrašancio gydytojo vardas, pavardė, parašas ir data.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zinbryta 150 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Zinbryta 150 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
daclizumabum beta

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte 1 ml yra 150 mg daklizumabo beta.
Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 1 ml yra 150 mg daklizumabo beta.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio sukcinatas, gintaro rūgštis, natrio chloridas, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas
1 užpildytas švirkštiklis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (- AI)

Leisti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.

Atidaryti čia.
Plėšti čia.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) ne ilgiau kaip 30 dienų. Negalima dėti atgal į šaldytuvą, palaikius kambario temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Zinbryta

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:

SN:

NN:

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (su mėlynu langeliu)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zinbryta 150 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Zinbryta 150 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
daclizumabum beta

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte 1 ml yra 150 mg daklizumabo beta.
Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 1 ml yra 150 mg daklizumabo beta.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio sukcinatas, gintaro rūgštis, natrio chloridas, polisorbatas 80, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Sudėtinė pakuotė: 3 (3 pakuotės po 1) užpildyti švirkštai

Sudėtinė pakuotė: 3 (3 pakuotės po 1) užpildyti švirkštikliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (- AI)

Leisti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) ne ilgiau kaip 30 dienų. Negalima dėti atgal į šaldytuvą, palaikius kambario temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Zinbryta

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:

SN:

NN:

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (be mėlyno langelio)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zinbryta 150 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Zinbryta 150 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
daclizumabum beta

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte 1 ml yra 150 mg daklizumabo beta.
Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 1 ml yra 150 mg daklizumabo beta.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio sukcinatas, gintaro rūgštis, natrio chloridas, polisorbatas 80, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas. Sudėtinės pakuotės dalis, negalima parduoti atskirai.
1 užpildytas švirkštiklis. Sudėtinės pakuotės dalis, negalima parduoti atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (- AI)

Leisti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.

Atidaryti čia.
Plėsti čia.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

Galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) ne ilgiau kaip 30 dienų. Negalima dėti atgal į šaldytuvą, palaikius kambario temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Zinbryta

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Užpildyto švirkšto etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zinbryta 150 mg injekcija
daclizumabum beta
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Užpildyto švirkštiklio etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zinbryta 150 mg injekcija
daclizumabum beta
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

Nebereģistrētas vaistinis preparāts

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Zinbryta 150 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte **Zinbryta 150 mg** injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje **daklizumabas beta (daclizumabum beta)**

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

Be šio lapelio, gydytojas duos Jums paciento kortelę. Joje yra svarbios saugumo informacijos, kurią turite žinoti prieš pradėdami vartoti Zinbryta ir gydymo metu.

- Neišmeskite šio lapelio ir paciento kortelės. Jums vėl gali prireikti juos perskaityti. Turėkite lapelį ir kortelę su savimi gydymo metu ir 6 mėnesius po paskutinės Zinbryta dozės, nes šalutinis poveikis gali pasireikšti jau baigus gydymą.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zinbryta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zinbryta
3. Kaip vartoti Zinbryta
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zinbryta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Nurodymai, kaip švirkšti Zinbryta

1. Kas yra Zinbryta ir kam jis vartojamas

Zinbryta veiklioji medžiaga yra daklizumabas beta. Tai vaistas, vadinamas monokloniniu antikūnu.

Kam Zinbryta vartojamas

Zinbryta gydomi recidyvuojančiąja išsėtinės sklerozės (IS) forma sergantys suaugę pacientai, kuriems gydymas mažiausiai dviem IS gydymo būdais buvo nesėkmingas ir kuriems kitų gydymo būdų skirti nebegalima.

Sergant IS organizmo imuninė sistema sukelia uždegimą, kuris pažeidžia apsauginį dangalą (vadinamą mielinu), gaubiantį centrinės nervų sistemos nervus (įskaitant galvos ir nugaros smegenų). Mielino praradimas vadinamas demielinizacija. Tai neleidžia nervams tinkamai veikti.

Asmenims, sergantiems recidyvuojančiąja IS, kartojasi simptomų priepuoliai (atkryčiai), juos sukelia netinkamai veikiantys nervai. Skirtingiems pacientams gali pasireikšti skirtingi simptomai, bet dažniausiai, pvz., sutrinka eisena, rega ir pusiausvyra.

Simptomai po atkryčio gali išnykti visiškai, bet laikui bėgant kai kurie sutrikimai gali išlikti tarp atkryčių ir trikdyti kasdienę veiklą.

Kaip veikia Zinbryta

Zinbryta slopina organizmo imuninę sistemą, kad ji nepažeistų galvos ir nugaros smegenų. Tai gali sumažinti atkryčių kiekį ir sulėtinti IS sukeltos negalios vystymąsi. Gydytas Zinbryta gali padėti išvengti ligos pablogėjimo, tačiau IS jis neišgydo. Gydytojas nuspręs, ar Zinbryta yra tinkamas vaistas Jums.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zinbryta

Zinbryta vartoti negalima:

- jeigu buvo pasireiškusi sunki alerginė reakcija į bet kurią daklizumabo formą arba bet kurią pagalbinę šio vaisto medžiagą (jos išvardytos 6 skyriuje),
- jeigu yra kepenų funkcijos sutrikimų.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Zinbryta:

- jeigu be IS turite ir kitų autoimuninių sutrikimų;
- jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų ir augalinių papildų arba dėl to nesate tikri. Gydytojas įvertins, ar kurie nors iš Jūsų vartojamų vaistų arba papildų daro šalutinį poveikį kepenims ir ar Jums reiktų nutraukti šių vaistų vartojimą, kol vartojate Zinbryta;
- jeigu sergate **depresija** arba ja sirgote praeityje;
- jeigu sergate **sunkia infekcija**, pvz., plaučių uždegimu;
- jeigu esate sirgę **tuberkulioze** (taip pat vadinama TB) arba gyvenate srityje, kurioje paplitusi TB infekcija, Jums gali būti didesnė rizika susirgti TB. Jus gali patikrinti dėl tuberkuliozės prieš pradedant gydymą Zinbryta ir stebėti gydymo metu.

Galimi kepenų funkcijos sutrikimai

Zinbryta gali sukelti sunkių kepenų funkcijos sutrikimų, kurie gali būti pavojingi gyvybei arba baigtis mirtimi. Sunkūs kepenų funkcijos sutrikimai gali pasireikšti praėjus nedaug laiko nuo Zinbryta vartojimo pradžios, bet kada gydymo metu ir praėjus keliems mėnesiams po gydymo nutraukimo. Net jeigu nesate sirgę kepenų ligomis, gydytojas Jums atliks kraujo tyrimus, norėdamas patikrinti Jūsų kepenų funkciją. Jums reikės:

- **atlikti kraujo tyrimą prieš pradedant** gydymą, kad būtų įvertinta kepenų funkcija ir tai, ar nesergate hepatitu B arba C. Jeigu kraujo tyrimas parodys, kad yra kokių nors kepenų funkcijos sutrikimų, gydytojas nuspręs, ar pradėti gydymą Zinbryta;
- bent **kartą per mėnesį atlikti kraujo tyrimus** gydymo metu, likus kiek įmanoma mažiau laiko iki kiekvieno Zinbryta dozės skyrimo, ir dažniau, jeigu gydytojas manys, kad to reikia;
- atlikti tyrimus **iki 6 mėnesių po gydymo nutraukimo**. Šalutinis poveikis gali atsirasti net nutraukus gydymą (apie sunkų šalutinį poveikį žr. 4 skyriuje).

Labai svarbu reguliariai atlikti kraujo tyrimus. Jeigu neatvyksite atlikti suplanuotų kraujo tyrimų, gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą Zinbryta.

Jums bus pateikta paciento kortelė su platesne informacija, ko reiktų saugotis vartojant Zinbryta. Turėkite šią kortelę su savimi gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo. Kai gydotės bet kuriais vaistais, net jei jie ne nuo IS, parodykite paciento kortelę gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Jeigu Jums pasireiškia bet kuris iš toliau nurodytų simptomų, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

- Nepaaiškinamas pykinimas (šleikštulio jausmas).
- Vėmimas (šleikštulys).
- Pilvo skausmas.
- Padidėjęs nuovargis.
- Apetito praradimas.
- Odos arba akių baltymų pageltimas.
- Tamsus (arbatos spalvos) šlapimas.

Šie simptomai gali rodyti, kad Jūsų kepenų funkcija yra sutrikusi. Jei Jums pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimų, Jūsų IS gydytojas gali nutraukti gydymą Zinbryta ir nukreipti Jus pas kepenų ligų specialistą (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Vaikams ir paaugliams

Zinbryta **negalima vartoti** vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų amžiaus. Zinbryta saugumas ir veiksmingumas šioje amžiaus grupėje nežinomas.

Senyviems pacientams

Zinbryta labai mažai tirtas su pacientais, vyresniais kaip 55 metų. Jeigu Jums daugiau kaip 55 metai, gydytojas vis vien gali Jums skirti Zinbryta.

Kiti vaistai ir Zinbryta

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų ir augalinių papildų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas įvertins, ar kurie nors iš Jūsų vartojamų vaistų arba papildų daro šalutinį poveikį kepenims ir ar Jums reikėtų nutraukti šių vaistų vartojimą, kol vartojate Zinbryta.

Skiepijimas

Jei reikės skiepytis, pirma kreipkitės į gydytoją, nes Zinbryta gali turėti įtakos vakcinų veikimui. Pacientams, vartojantiems Zinbryta, sezoninio gripo vakcinų (tai inaktyvuota vakcina) buvo veiksmingos. Tačiau Zinbryta poveikis kitoms vakcinoms (gyvosioms vakcinoms) nežinomas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Kadangi duomenų apie Zinbryta vartojimą nėštumo laikotarpiu nepakanka, reikia atsižvelgti į riziką vaikui ir naudą motinai. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nežinoma, ar Zinbryta patenka į motinos pieną. Jūsų gydytojas padės nuspręsti, ar reikia nutraukti žindymą, ar nutraukti Zinbryta vartojimą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Zinbryta neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jūsų gydytojas pasakys, ar dėl savo ligos galite saugiai vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Zinbryta sudėtyje yra nedidelis kiekis natrio

Kiekvienoje Zinbryta dozėje yra 0,14 mmol natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės, ir vaistas gali būti vartojamas žmonių, kuriems yra kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. Kaip vartoti Zinbryta

Zinbryta Jums paskirs gydytojas, turintis IS gydymo patirties.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Rekomenduojama dozė

Zinbryta dozė yra 150 mg kartą per mėnesį.

Stenkitės atlikti injekciją tą pačią kiekvieno mėnesio dieną, kad įsimintumėte. Pavyzdžiui, įsišvirkškite kiekvieno mėnesio pirmąją dieną.

Taip pat kas mėnesį Jums bus atliekamas kraujo tyrimas norint patikrinti Jūsų kepenų veiklą. Jis bus daromas likus kuo mažiau laiko iki kiekvienos Zinbryta dozės skyrimo. Šis tyrimas gali būti atliekamas ir dažniau, jeigu gydytojas manys, kad to reikia. Labai svarbu, kad nepraleistumėte šio kraujo tyrimo. Stenkitės kiekvieną mėnesį jį atlikti tą pačią dieną. Kreipkitės į savo gydytoją, jei manote, kad galbūt praleidote kraujo tyrimą.

Švirkštimasis sau

Zinbryta švirkščiama po oda (poodinė injekcija) į šlaunį, pilvą ar žasto užpakalinę dalį. Išsami Zinbryta švirkštimo instrukcija pateikta 7 skyriuje „Nurodymai, kaip švirkšti Zinbryta“.

Jūsų gydytojas arba slaugytojas turi išmokyti Jus susišvirkšti vaisto. Perskaitykite ir laikykitės patarimų, pateiktų 7 skyriuje.

Jei nepavyksta naudotis švirkštu / švirkštikliu, pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jie gali padėti.

Kiek laiko vartoti Zinbryta

Jūsų gydytojas pasakys, kiek laiko reikės vartoti Zinbryta. Negalima nieko keisti, nebent tai padaryti nurodė gydytojas.

Jeigu gydytojas nurodė nebevartoti vaisto, nepradėkite vartoti jo vėl, nebent gydytojas nurodė vėl jį vartoti. Jeigu Jūsų IS nereaguoja į Zinbryta, gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą Zinbryta.

Ką daryti pavartojus per didelę Zinbryta dozę?

Jeigu susišvirkštėte per didelę dozę ir pastebėjote bet kokią šalutinį poveikį ar turite abejonių, pasitarkite su savo gydytoju arba slaugytoju. Pacientai vartojo dvigubą rekomenduojamą Zinbryta dozę be sunkaus papildomo šalutinio poveikio.

Pamiršus pavartoti Zinbryta

Zinbryta švirkščiama kartą per mėnesį. Stenkitės tai daryti tam tikrą mėnesio dieną, kad būtų lengviau prisiminti injekcijas.

- Jei pamiršote dozę ir nepraėjo daugiau kaip 2 savaitės nuo pamirštos dozės, susišvirkškite kuo greičiau. Paskui vartokite kaip įprasta, laikydamiesi įprastinės injekcijos dienos.
- Tačiau jei praėjo daugiau kaip 2 savaitės nuo pamirštos dozės, praleistos dozės nevartokite ir susišvirkškite kitą dozę įprastą dieną.

Bet kuriuo atveju negalima vartoti dviejų dozių norint kompensuoti praleistą dozę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nebandykite patys gydyti jokių šalutinio poveikio, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Dėl kai kurių šalutinių poveikių Jūsų gydytojui gali tekti nutraukti gydymą ir nukreipti Jus konsultacijai pas specialistą.

Sunkus šalutinis poveikis:

Kepenų funkcijos sutrikimai

(Dažni - gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Nepaaiškinamas pykinimas (šleikštulio jausmas).
- Vėmimas (šleikštulys).
- Pilvo skausmas.
- Padidėjęs nuovargis.
- Apetito netekimas (anoreksija).
- Odos arba akių baltymų pageltimas.
- Tamsus (arbatos spalvos) šlapimas.

(Nedažni – gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Sunkus kepenų uždegimas, galintis kelti grėsmę gyvybei arba baigtis mirtimi.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Tai gali būti sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo požymiai.
Paciento kortelėje pateikiama daugiau informacijos apie šiuos šalutinius poveikius.

Odos reakcijos

(Dažni – gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Sunkus plačiai išplitęs bėrimas.

Depresija

(Nedažni – gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Neįprastas liūdesys, neviltis ar nusivylimas savimi.
- Dirglumas, kai lengvai susijaudinama.
- Nervingumas, nerimas.
- Mintys apie susižalojimą arba savižudybę.

Plaučių infekcijos

(Dažni – gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Plaučių infekcija (pvz., plaučių uždegimas, bronchitas).

Mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (autoimuninė hemolizinė anemija)

(Nedažni – gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Išblyškimas.
- Padidėjęs nuovargis.
- Tamsus šlapimas.
- Dusulys.
- Pageltusi oda arba akių baltymai.

Padidėjęs nuovargis, tamsus šlapimas ir pageltusi oda arba akių baltymai taip pat gali būti kepenų funkcijos sutrikimų simptomai, žr. pirmiau pateikiamą skirsnį apie kepenų funkcijos sutrikimus.

Žarnų uždegimas (kolitas)

(Dažni – gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Nepraeinantis viduriavimas.
- Pilvo skausmas.
- Karščiavimas.
- Kraujas išmatose.

Pilvo skausmas taip pat gali būti kepenų funkcijos sutrikimo simptomas, žr. pirmiau pateiktą skirsnį apie kepenų funkcijos sutrikimą.

Sumažėjęs tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių (vadinamų limfocitais) kiekis

Zinbryta gali mažinti šių baltųjų kraujo ląstelių kiekį, todėl kas 3 mėnesius Jums atliks kraujo tyrimus.

Nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė sunkus šalutinis poveikis.

Kitas šalutinis poveikis:

Labai dažnas šalutinis poveikis

(Gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 asmenų)

- Kvėpavimo takų infekcijos, pvz., kosulys ir peršalimas (nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija).
- Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje (tai rodytų kraujo tyrimai).

Dažnas šalutinis poveikis

(Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Gripas.
- Ryklės skausmas, tonzilitas (faringitas, laringitas).
- Išskyros iš nosies (rinitas).

- Odos išbėrimas, įskaitant uždegiminę, sudirgusią, niežtinčią, sausą arba besilupančią odą (dermatitas, egzema, psoriazė).
- Odos infekcija (folikulitas, aknė).
- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis (tai rodys kraujo tyrimai).
- Padidėjusi kūno temperatūra (karščiavimas).
- Uždegimo paveikti arba padidėję limfmazgiai (limfadenopatija, limfadenitas).
- Viduriavimas.
- Kraujo pokyčiai (anemija), kurie gali sukelti silpnumą.

Nedažnas šalutinis poveikis

(Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Imuninis sutrikimas, kuris gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (sarkoidozė).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui.

Nebandykite patys gydyti bet kokio šalutinio poveikio. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zinbryta

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

- Zinbryta užpildytą švirkštą / švirkštiklį laikykite gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Pakuotę laikykite uždarytą, kol nesiruošiate naudoti naujo švirkšto / švirkštiklio.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
 - o Negalima užšaldyti. Išmeskite visą atsitiktinai užšaldytą Zinbrytą.
- Jei šaldytuvo nėra, Zinbryta švirkštus / švirkštikius galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje) gamintojo pakuotėje ne ilgiau kaip 30 dienų.
 - o Įsitikinkite, kad Zinbryta laikoma ne šaldytuve ne ilgiau nei 30 dienų.
 - o Jei Zinbryta buvo ne šaldytuve iš viso ilgiau kaip 30 dienų arba jeigu abejojate, kaip ilgai Zinbryta buvo kambario temperatūroje, švirkštą / švirkštiklį išmeskite (žr. 7 skyrių „Nurodymai, kaip švirkšti Zinbrytą“).
- Nedėkite Zinbryta atgal į šaldytuvą po atšildymo iki kambario temperatūros.

Papildoma informacija

Nevartokite šio vaisto, jei pastebėjote, kad:

- švirkštas / švirkštiklis įtrūkęs arba pažeistas,
- tirpalas yra drumstas ar jame plaukioja matomų dalelių,
- tirpalas yra bet kokios kitos spalvos nei bespalvis arba šiek tiek gelsvas,
- švirkštiklis buvo numestas arba yra akivaizdžiai pažeistas.

Išmetimas

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zinbryta sudėtis

Veiklioji medžiaga yra daklizumabas beta.

Kiekviename užpildytame švirkšte 1 ml injekcinio tirpalo yra 150 mg daklizumabo beta.

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 1 ml injekcinio tirpalo yra 150 mg daklizumabo beta.

Pagalbinės medžiagos yra natrio sukcinatas, gintaro rūgštis, natrio chloridas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių Zinbryta yra nedidelis kiekis natrio).

Zinbryta išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zinbryta yra bespalvis arba šiek tiek gelsvas, skaidrus ar opalinis skystis švirkšte / švirkštiklyje.

Pakuotės dydžiai: kiekvienoje pakuotėje yra vienas užpildytas stiklinis švirkštas / užpildytas švirkštiklis su pritvirtinta adata, paruoštas švirkšti. Taip pat siūlomos sudėtinės pakuotės, kuriose yra trys pakuotės po vieną švirkštą / švirkštiklį.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

Deutschland

Biogen GmbH

☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

☎ +372 617 7410

Ελλάδα

Genesis Pharma SA

☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL

☎ +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS

☎ +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

☎ +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

☎ +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf

☎ +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.

☎ +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd

☎ +357 22 769946

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

☎ +371 678 93561

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

☎ +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS

☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH

☎ +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.

☎ +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica

Unipessoal, Lda

☎ +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.

☎ +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

☎ +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB

☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited

☎ +44 (0) 1628 50 1000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcijos kitoje pusėje ➞

7. Nurodymai, kaip švirkšti Zinbryta

Kaip susišvirkšti Zinbryta

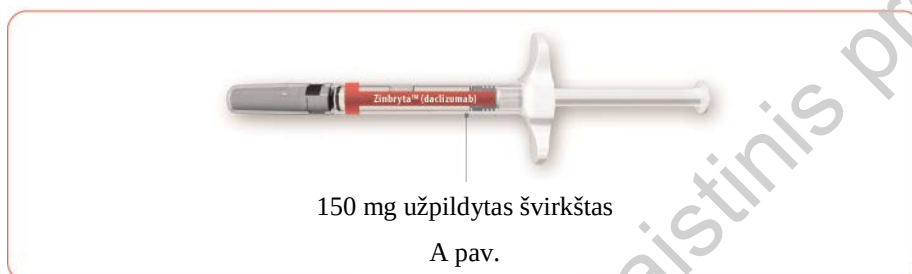
Perskaitykite instrukcijas, prieš pradėdami vartoti Zinbryta ir kiekvieną kartą įsigydami vaistų. Gali būti naujos informacijos. Ši informacija neatstoja konsultacijos su gydytoju ar slaugytoju apie Jūsų sveikatos būklę arba gydymą.

Pastaba

- **Prieš pirmą kartą naudojant Zinbryta užpildytą švirkštą,** Jūsų gydytojas arba slaugytoja turi parodyti Jums arba Jūsų globėjui, kaip paruošti ir švirkšti Zinbryta užpildytą švirkštą.
- ▲ **Nevartokite** daugiau nei vieno užpildyto švirkšto per mėnesį.
- Zinbryta užpildytas švirkštas yra skirtas vaistui švirkšti tik po oda (į poodį).
- **Kiekvieną Zinbryta užpildytą švirkštą galima panaudoti tik vieną kartą. Nesidalykite** Zinbryta užpildyto švirkštu su niekuo kitu.

Priemonės, kurių reikia Zinbryta injekcijoms

- Zinbryta užpildytas švirkštas



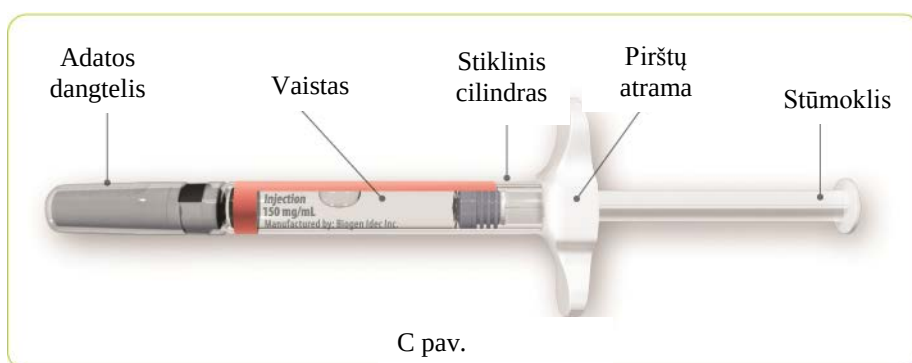
Papildomos priemonės, kurių nėra pakuotėje (žr. B pav.):

- alkoholiu suvilgyta servetėlė,
- marlės tamponas,
- lipnūs tvarstis arba pleistras.

Paklauskite savo gydytojo, vaistininko ar slaugytojo, kaip išmesti panaudotus švirkštus.



Zinbryta užpildyto švirkšto dalys (žr. C pav.)



Pasiruošimas atlikti injekciją

Pastaba

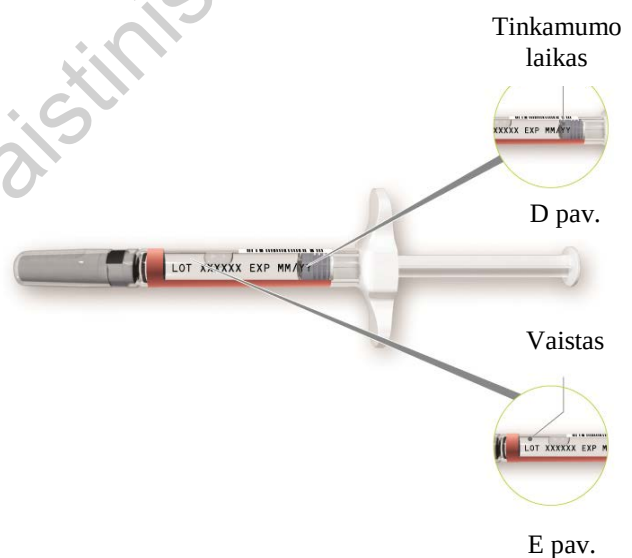
- **Prieš ruošdamiesi injekcijai, išimkite švirkštą iš šaldytuvo ir leiskite jam sušilti iki kambario temperatūros. Tai trunka maždaug 30 minučių.**
 - ▲ **Negalima** naudoti išorinių šilumos šaltinių, pvz., karšto vandens, Zinbryta užpildytam švirkštui šildyti.
- Pirštų atrama padeda tvirčiau suimti švirkštą ir turi likti prijungta.

1 veiksmas. Pasiimkite priemonės ir nusiplaukite rankas

- Dirbkite ant gerai apšviesto, švaraus, plokščio paviršiaus, pvz., stalo. Pasiimkite visas priemones, kurių reikės vaistui sušvirkšti (pačiam arba tai atliekant kitam asmeniui).
- Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

2 veiksmas. Patikrinkite Zinbryta užpildytą švirkštą

- Patikrinkite tinkamumo laiką, išspausdintą ant Zinbryta užpildyto švirkšto (žr. D pav.).
 - ▲ **Nenaudokite** Zinbryta užpildyto švirkšto pasibaigus tinkamumo laikui.
- Patikrinkite, ar Zinbryta vaistas yra bespalvis arba šiek tiek gelsvas (žr. E pav.).
 - ▲ **Nenaudokite** Zinbryta užpildyto švirkšto, jei skystis drumstas arba jame matote plaukiojančių dalelių.
 - Galite matyti oro burbuliukų Zinbryta vaiste. Tai yra normalu, burbuliukų nereikia pašalinti prieš injekciją.



Vaisto švirkštimas

3 veiksmas. Pasirinkite ir nuvalykite injekcijos vietą

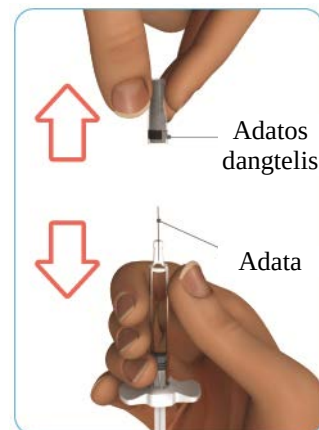
- Zinbryta užpildytas švirkštas skirtas injekcijai po oda (injekcija į poodį).
- Zinbryta užpildytą švirkštą reikia švirkšti į pilvą, šlaunį ar žasto užpakalinę dalį (žr. F pav.).
 - ▲ **Nešvirkškite** tiesiai į bambą.
 - ▲ **Nešvirkškite** į kūno sritis, kur oda sudirgusi, jautri, paraudusi, nubrozdingta, tatuiruota, infekuota ar randuota.
- Pasirinkite injekcijos vietą ir nuvalykite odą alkoholiu suvilgyta servetėle.
- Prieš injekciją leiskite injekcijos vietai savaime išdžiūti.
- ▲ **Nebelieskite** šios srities ir į ją nepūskite prieš atlikdami injekciją.



F pav.

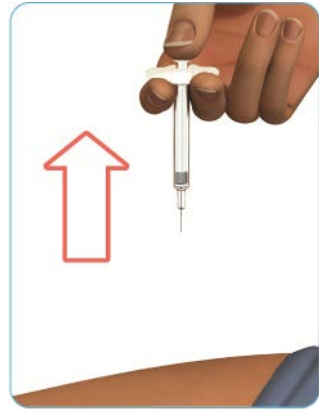
4 veiksmas. Tvirtu judesiu nuimkite adatos dangtelį

- Viena ranka laikykite švirkštą už stiklinio cilindro. Įsitikinkite, kad šia ranka nespaudžiate pirštų atramos. Kita ranka tvirtai suimkite adatos dangtelį ir nutraukite jį iš karto nuo adatos (žr. G pav.).
 - ▲ **Atsargiai** elkites nuimdami adatos dangtelį, kad nesusižeistumėte adata.
 - ▲ **Nelieskite** adatos.
 - ▲ **Perspėjimas. Nedėkite** dangtelio atgal ant Zinbryta užpildyto švirkšto. Galite susižeisti adata.



G pav.

5 veiksmas. Švelniai suimkite injekcijos vietą	
Nykščiu ir smiliumi švelniai suimkite odą aplink nuvalytą injekcijos vietą, kad susidarytų nežymus iškilimas. (Žr. H pav.)	 H pav.
6 veiksmas. Sušvirkškite vaistą	
- Laikykite Zinbryta užpildytą švirkštą 45–90° kampu į injekcijos vietą (žr. I pav.). Greitai beskite adatą tiesiai į odos raukšlę, kol adata visiškai pasislėps po oda. (Žr. I pav.) - Įbedę adatą paleiskite odą. ▲ Netraukite stūmoklio atgal.	 I pav.
- Lėtai stumkite stūmoklį iki galo, kol švirkštas liks tuščias. (Žr. J pav.) ▲ Neištraukite Zinbryta užpildyto švirkšto iš injekcijos vietos, kol nenustūmėte stūmoklio iki galo.	 J pav.

7 veiksmas. Ištraukite užpildytą švirkštą iš injekcijos vietos	
• Adata ištraukite tiesiai. (Žr. K pav.) ▲ Perspėjimas. Nedėkite dangtelio atgal ant Zinbryta užpildyto švirkšto. Galite susižeisti adata. ▲ Nenaudokite Zinbryta užpildyto švirkšto pakartotinai.	 K pav.
Po injekcijos	
8 veiksmas. Panaudoto Zinbryta užpildyto švirkšto išmetimas	
• Pasitarkite su savo gydytoju, vaistininku ar slaugytoju, kaip tinkamai išmesti panaudotą švirkštą.	
9 veiksmas. Injekcijos vietos priežiūra	
• Jei reikia, injekcijos vietą prispauskite marlės gabaleliu, prilipdykite lipnųjį tvarstį arba pleistrą.	

Bendrieji įspėjimai

- ▲ **Nenaudokite** Zinbryta užpildyto švirkšto pakartotinai.
- ▲ **Nesidalykite** Zinbryta užpildytu švirkštu.
- **Zinbryta užpildytą švirkštą ir visus vaistus laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.**

Laikymas

- Rekomenduojama laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje, uždarytoje gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Jei reikia, Zinbryta galima laikyti gamintojo pakuotėje ne šaldytuve iki 30 °C temperatūroje iki 30 dienų.
- ▲ **Nedėkite** Zinbryta užpildyto švirkšto atgal į šaldytuvą, jei atšildėte iki kambario temperatūros.
- ▲ **Neužšaldykite** ir saugokite nuo aukštos temperatūros.

7. Nurodymai, kaip švirkšti Zinbryta

Perspėjimas! Nenuimkite dangtelio, kol nesate pasiruošę švirkšti.

Perskaitykite instrukcijas, prieš pradėdami vartoti Zinbryta ir kiekvieną kartą įsigydami vaistą. Gali būti naujos informacijos. Ši informacija neatstoja konsultacijos su gydytoju ar slaugytoju apie Jūsų sveikatos būklę arba gydymą.

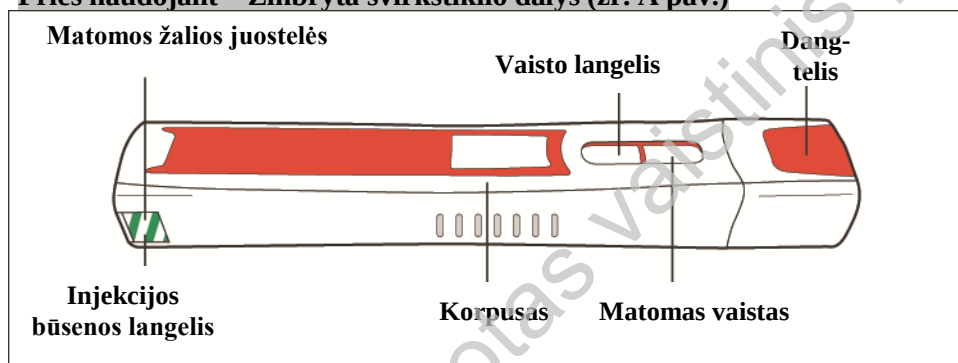
Pastaba:

- **Prieš pirmą kartą naudojant švirkstiklį,** Jūsų gydytojas arba slaugytojas turi parodyti Jums arba Jūsų globėjui, kaip paruošti ir naudoti švirkstiklį.
- Švirkstiklis skirtas švirkšti tik po oda (į poodį).
- Kiekvieną švirkstiklį galima naudoti tik vieną kartą.
- ▲ **Nesidalykite** švirkstikliu su niekuo kitu, kad neužkrėstumėte kitų ir neužsikrėstumėte nuo kitų.
- ▲ **Nenaudokite** daugiau kaip 1 švirkstiklio per mėnesį.
- ▲ **Nenaudokite** švirkstiklio, jei jis buvo numestas arba yra akivaizdžiai pažeistas.

Priemonės, kurių reikia Zinbryta švirkstiklio injekcijoms:

- 1 Zinbryta 150 mg švirkstiklis (žr. A pav.)

Prieš naudojant – Zinbryta švirkstiklio dalys (žr. A pav.)



A pav.

▲ **Perspėjimas! Nenuimkite** dangtelio, kol nesate pasiruošę švirkšti. Jeigu nuėmėte dangtelį, nedėkite dangtelio atgal ant švirkstiklio. Uždėjus dangtelį atgal, švirkstiklis gali užsiblokuoti.

Papildomos priemonės, kurių nėra pakuotėje (žr. B pav.)



B pav.

Pasiruošimas atlikti injekciją

1 veiksmas. Išimkite švirkštiklį iš šaldytuvo

a. Išimkite švirkštiklį iš dėžutės šaldytuve likus 30 minučių iki švirkštimosi, kad jis sušiltų iki kambario temperatūros.

⚠ **Negalima** naudoti išorinių šilumos šaltinių, pvz., karšto vandens, švirkštikliui šildyti.

2 veiksmas. Pasiimkite priemones ir nusiplaukite rankas

a. Raskite gerai apšviestą, švarų, plokščią paviršių, pvz., stalą, ir pasiimkite visas priemones, kurių Jums prireiks vaistui sušvirkšti (pačiam arba tai atliekant kitam asmeniui).

b. Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

3 veiksmas. Patikrinkite Zinbryta švirkštiklį (C pav.)

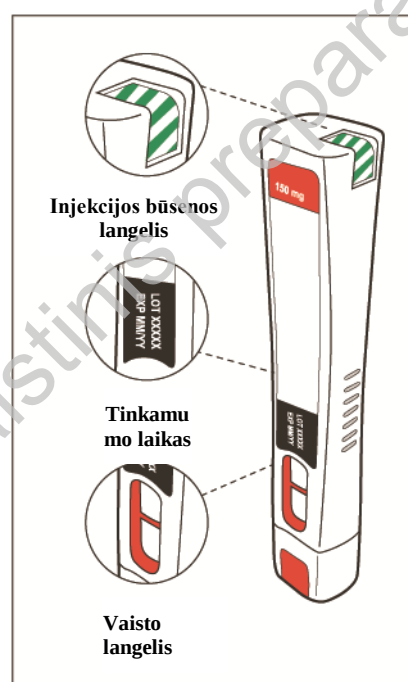
- a. Patikrinkite injekcijos būsenos langelį. Turėtumėte matyti žalias juosteles.
- b. Patikrinkite tinkamumo laiką.
- c. Patikrinkite vaisto langelį ir įsitikinkite, kad Zinbryta vaistas yra bespalvis arba šiek tiek gelsvas.

⚠ **Nenaudokite** švirkštiklio, jei:

- Nematote žalių juostelių injekcijos būsenos langelyje.
- Jo tinkamumo laikas pasibaigęs.
- Skystis yra drumstas arba jame yra dalelių.

Pastaba. Galite matyti oro burbuliukų vaisto langelyje. Tai normalu ir neturi įtakos Jūsų dozei.

⚠ **Nenaudokite** švirkštiklio, jei jis buvo numestas arba yra akivaizdžiai pažeistas.



C pav.

4 veiksmas. Pasirinkite ir nuvalykite injekcijos vietą

- a. Pasirinkite injekcijos vietą ant šlaunies, pilvo arba užpakalinėje žasto pusėje (žr. D pav. paryškintas sritis).

- Jeigu kai kurias sritis Jums per sunku pasiekti, paprašykite apmokyto globėjo Jums padėti.

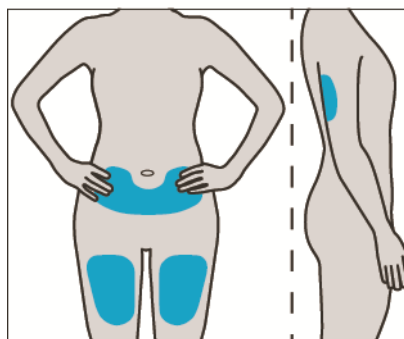
⚠ **Nešvirkškite** į kūno sritis, kur oda sudirgusi, paraudusi, nubrozdinga, tatuiruota, infekuota ar randuota.

⚠ **Nešvirkškite** tiesiai į bambą.

- b. Nuvalykite odą alkoholiu suvilgyta servetėle.

⚠ **Pastaba. Nelieskite** šios srities ar į ją nepūskite prieš atlikdami injekciją.

- c. Prieš injekciją leiskite injekcijos vietai savaime išdžiūti.



D pav.

Švirkštimasis

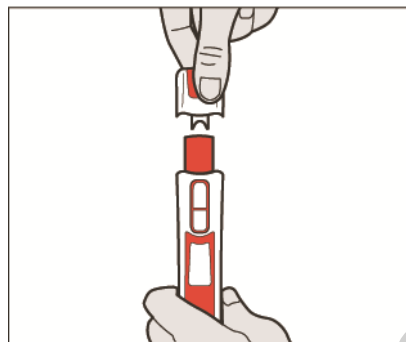
5 veiksmas. Nuimkite Zinbryta švirkštiklio dangtelį

a. Iš karto nutraukite švirkštiklio dangtelį ir padėkite jį į šalį (žr. E pav.).

Dabar švirkštiklis paruoštas injekcijai.

⚠ **Perspėjimas! Nelieskite, nevalykite ir nejudinkite** adatos dangtelio. Galite susižeisti adata arba švirkštiklis gali užsiblokuoti.

⚠ **Nedėkite dangtelio atgal ant švirkštiklio.** Švirkštiklis gali užsiblokuoti.



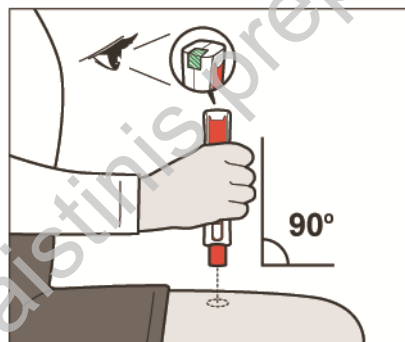
E pav.

6 veiksmas. Atlikite injekciją

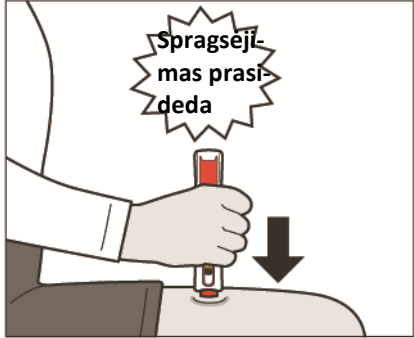
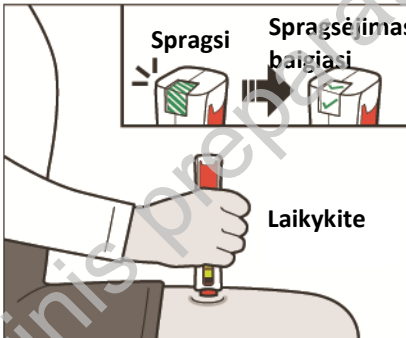
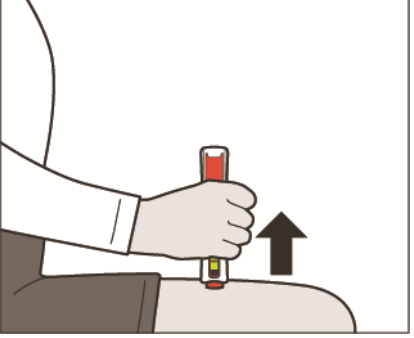
a. Laikykite švirkštiklį virš pasirinktos injekcijos vietos. Įsitinkinkite, kad injekcijos būsenos langelyje matyti žalios juostelės (žr. F pav.).

- Švirkštiklį laikykite virš injekcijos vietos 90° kampu.

Pastaba. Nelaikykite švirkštiklio virš injekcijos vietos, kol nesate pasiruošę švirkšti, nes švirkštiklis gali netyčia užsiblokuoti.



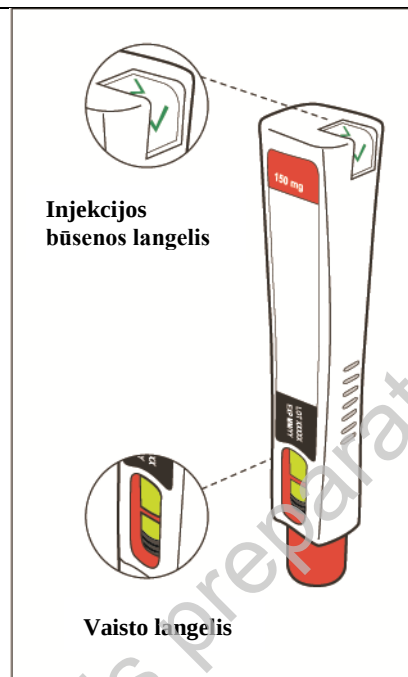
F pav.

b. Laikydami švirkštiklį stipriai spauskite jį žemyn injekcijos vietoje. Išgirsite spragsėjimą. Tai rodo, kad vaistas švirkščiamas (žr. G pav.).	 G pav.
c. Injekcijos vietoje toliau laikykite švirkštiklį stipriai spausdami žemyn, kol nesibaigs spragsėjimas (žr. H pav.). ⚠ Netraukite švirkštiklio iš injekcijos vietos, kol nesibaigs spragsėjimas ir kol injekcijos būsenos langelyje nepamatysite žalių varnelių.	 H pav.
⚠ Perspėjimas! Jei pamėginę švirkšti negirdite spragsėjimo arba nematote žalių varnelių injekcijos būsenos langelyje, galbūt užsiblokavo švirkštiklis ir dozė Jums nebuvo sušvirkšta. Tada turite kreiptis į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.	
7 veiksmas. Ištraukite Zinbryta švirkštiklį iš injekcijos vietos	
a. Kai spragsėjimas baigsis, ištraukite švirkštiklį iš injekcijos vietos. Adatos dangtelis išlįs, uždengs adatą ir užsiblokuos (žr. I pav.). • Jei injekcijos vietoje matote kraujo, nuvalykite jį marlės tamponu ir užklijuokite lipnų tvarstį arba pleistrą.	 I pav.

8 veiksmas. Įsitikinkite, kad gavote visą Zinbryta dozę (žr. J pav.).

a. Patikrinkite injekcijos būsenos langelį.
Turite matyti žalias varneles.

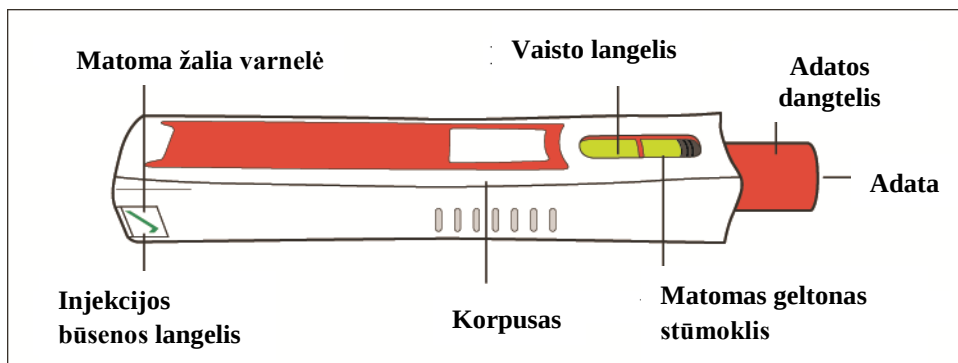
b. Patikrinkite vaisto langelį.
Turėtumėte matyti geltoną stūmoklį.



J pav.

Po injekcijos

Panaudojus. Zinbryta švirkštiklio dalys (žr. K pav.)



K pav.

Pastaba. Ištraukus švirkštiklį iš injekcijos vietos, adatos dangtelis užsiblokuos, kad apsaugotų nuo įsidūrimo adata. **Nedėkite dangtelio atgal ant švirkštiklio.**

9 veiksmas. Naudotų Zinbryta švirkštiklių išmetimas

- Pasitarkite su savo gydytoju, vaistininku ar slaugytoju, kaip tinkamai išmesti panaudotą švirkštiklį. **Nedėkite dangtelio atgal ant švirkštiklio.**

10 veiksmas. Injekcijos vietos priežiūra

- Jei reikia, prispauskite prie injekcijos vietos marlės gabalėlį, lipnųjį tvarstį arba pleistrą.

Laikymas

- Rekomenduojama laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje, uždarytoje gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Jei reikia, Zinbryta galima laikyti gamintojo pakuotėje ne šaldytuve iki 30 °C temperatūroje iki 30 dienų.
- **Nedėkite** Zinbryta švirkštiklio atgal į šaldytuvą, jei atšildėte iki kambario temperatūros.
- **Neužšaldykite** ar saugokite nuo aukštos temperatūros.
- **Zinbryta švirkštiklį ir visus vaistus laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) daklizumabo beta periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Sarkoidozė

Klinikinių tyrimų metu iš viso buvo pranešta apie dvylika sarkoidozės atvejų, kuriuos patvirtino sveikatos priežiūros specialistai. Nė vienu iš šių atvejų nebuvo pranešta apie rizikos veiksnius ar kitą etiologiją. Taip pat dėl imunomoduliacinio daklizumabo beta poveikio ir daklizumabo beta dalyvavimo sukeliant kitus su imunitetu susijusius nepageidaujamus reiškinius yra tikėtinas veikimo mechanizmas, galintis sukelti sarkoidozę. Priežastinis ryšys tarp daklizumabo beta ir sarkoidozės laikomas galimu.

Kolitas

Šiuo laikotarpiu buvo pranešta apie keturis naujus sunkius kolito atvejus, kuriuos patvirtino sveikatos priežiūros specialistai. Iš viso buvo gauta informacija apie 24 kolito atvejus klinikinių tyrimų metu. Dėl imunomoduliacinių daklizumabo beta savybių ir daklizumabo beta dalyvavimo sukeliant kitus su imunitetu susijusius nepageidaujamus reiškinius yra tikėtinas veikimo mechanizmas, galintis sukelti kolitą. Priežastinis ryšys tarp daklizumabo beta ir kolito yra galimas. PCS 4.8 skyrius buvo peržiūrėtas, įtraukiant nepageidaujamą reakciją sarkoidozę, kuri pasireiškė nedažnai, ir nepageidaujamą reakciją kolitą, kuri pasireiškė dažnai.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl daklizumabo beta, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra daklizumabo beta, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.