

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zinbryta 150 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Zinbryta 150 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 150 mg bēta daklizumaba (*daclizumabum beta*) 1 ml šķīduma injekcijām.

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur pilnšļirci, kas satur 150 mg bēta daklizumaba (*daclizumabum beta*) 1 ml šķīduma injekcijām.

Bēta daklizumabu iegūst ar DNS rekombinantās tehnoloģijas palīdzību, izmantojot zīdītāja šūnu kultūru (NS0).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, dzidrs līdz viegli opalescējošs šķidrums ar pH 6.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zinbryta ir paredzēts tādu pieaugušu pacientu ar multiplās sklerozes (RMS) recidivējošām formām ārstēšanai, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz diviem slimību modificējošiem terapijas līdzekļiem (SMTL) un kuriem ārstēšana ar jebkuru citu SMTL ir kontrindicēta vai citādi nepiemērota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze multiplās sklerozes ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā Zinbryta deva ir 150 mg, ko injicē subkutāni vienu reizi mēnesī.

Ja deva ir izlaista un tas tiek konstatēts 2 nedēļu laikā kopš izlaistās devas, pacientiem jānodrošina norādījumi nekavējoties ievadīt izlaisto devu, un pēc tam jāievēro plānotais devas ievadīšanas grafiks vienu reizi mēnesī.

Ja deva ir izlaista un tas tiek konstatēts vairāk nekā 2 nedēļu laikā kopš izlaistās devas, pacientiem aizmirstā deva jāizlaiž, jānogaida līdz nākamajai plānotajai devai un pēc tam jāievēro plānotais devas ievadīšanas grafiks vienu reizi mēnesī.

Lai aizvietotu izlaisto devu, vienā reizē var ievadīt tikai vienu devu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Bēta daklizumaba klīniskos pētījumos piedalījās ierobežots tādu pacientu skaits, kas vecāki par 55 gadiem. Nav noteikts, vai šo pacientu atbildes reakcija atšķiras, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Bēta daklizumaba lietošana nav pētīta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tā kā nieru ekskrēcija nav galvenais eliminācijas ceļš, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Bēta daklizumaba lietošana nav pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Zinbryta ir kontrindicēts pacientiem ar jau esošiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Zinbryta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Zinbryta ir paredzēts subkutānai lietošanai.

Ieteicams iemācīt pacientiem, kā pareizi patstāvīgi veikt subkutānu injekciju, izmantojot pilnšļirci/pildspalvveida pilnšļirci. Parasti subkutāna injekcija tiek ievadīta augšstilba, vēdera vai augšdelma aizmugures apvidū.

Zinbryta tiek piegādāts ar jau piestiprinātu adatu. Pilnšļirces/pildspalvveida pilnšļirces satur tikai vienu devu, un pēc lietošanas tās ir jāizmet.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Pēc izņemšanas no ledusskapja Zinbryta pirms injicēšanas ir jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (20–30°C) (aptuveni 30 minūtes). Lai sasildītu Zinbryta, nedrīkst izmantot ārējus siltuma avotus, piemēram, karstu ūdeni.

Zāles nedrīkst lietot, ja:

- pilnšļirce/pildspalvveida pilnšļirce ir ieplaisājusi vai bojāta;
- šķīdums ir duļķains, vai tajā redzamas sīkas daļiņas;
- šķīdums nav bezkrāsains vai gaiši dzeltens, bet citā krāsā;
- pildspalvveida pilnšļirce ir nokritusi vai ir acīmredzami bojāta.

4.3. Kontrindikācijas

Zinbryta ir kontrindicēta pacientiem, kuriem anamnēzē ir bijusi smaga paaugstināta jutība (piemēram, anafilakse vai anafilaktoīdas reakcijas) pret visām daklizumab a formām vai jebkuru Zinbryta no palīgvielām (skatīt 6.1. apakšpunktu).

Jau esoša aknu slimība vai aknu darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu bojājums

Aknu bojājuma riska dēļ Zinbryta lietošana ir ierobežota (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Ar Zinbryta ārstētiem pacientiem ir novēroti nopietni aknu bojājumi, tai skaitā seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanās un letāli autoimūnā hepatīta un fulminantas aknu mazspējas gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Gadījumi bija drīz pēc ārstēšanas sākuma, pacientiem, kuriem bijuši atkārtoti ārstēšanas kursi, un vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Pirms ārstēšanas ar Zinbryta uzsākšanas jānosaka seruma transamināžu (ALAT un ASAT) un kopējā bilirubīna līmenis, kā arī pacientiem jāveic pārbaudes, lai noteiktu B hepatītu (HBV) un C hepatītu (HCV). Ārstēšanu nav ieteicams uzsākt pacientiem, kuriem ALAT vai ASAT ≥ 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR), un ārstēšana ir kontrindicēta pacientiem ar jau esošiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir pozitīvs HBV vai HCV infekcijas testa rezultāts, ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze HBV vai HCV ārstēšanā. Ārstēšanu nav ieteicams uzsākt pacientiem, kuriem agrāk bijuši vienlaicīgi autoimūni traucējumi, izņemot multiplo sklerozi.

Terapijas laikā un līdz pat 6 mēnešus pēc pēdējās Zinbryta devas ievadīšanas vismaz vienu reizi mēnesī un iespējami tuvāk brīdī pirms katras ievadīšanas reizes, un biežāk, ja tas ir klīniski indicēts, jākontrolē pacientu seruma transamināžu un kopējā bilirubīna līmenis. Terapijas pilnīga pārtraukšana ir ieteicama pacientiem, kuriem ALAT vai ASAT > 3 reizes pārsniedz NAR neatkarīgi no bilirubīna līmeņa.

Pacienti jāinformē par aknu bojājuma risku un periodiskas kontroles nepieciešamību un jābrīdina par pazīmēm vai simptomiem, kas liecina par aknu darbības traucējumiem. Ja pacientam attīstās klīniskas pazīmes vai simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem (piemēram, neizskaidrojama slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, anoreksija, dzelte un/vai tumšs urīns), ieteicams nekavējoties noteikt transamināžu līmeni serumā, pilnībā pārtraukt ārstēšanu ar Zinbryta un pacientu nekavējoties nosūtīt pie hepatologa.

Terapijas pilnīga pārtraukšana jāapsver, ja nav panākta atbilstoša atbildes reakcija vai ja patients neievēro prasību par ieplānotu aknu darbības testu kontroli.

Jāievēro piesardzība, ja vienlaicīgi ar Zinbryta lieto zāles ar zināmu hepatotoksisku iedarbību, ieskaitot bezrecepšu zāles un augu izcelsmes uztura bagātinātājus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lai iegūtu sīkāku informāciju par norādījumiem ārstiem par aknu riska pārvaldību un pacienta karti, ko ieteicams izmantot, lietojot šīs zāles, skatīt tālāk sadaļu "Izglītojoši norādījumi".

Izglītojoši norādījumi

Visiem ārstiem, kuri plāno parakstīt Zinbryta, jāiepazīstas ar norādījumiem ārstiem par aknu riska pārvaldību šīm zālēm.

Ārstam jāpārrunā ar pacientiem aknu bojājuma risks un jāizsniedz viņiem pacienta karte.

Kartē pacientiem ir pieejama informācija par nopietnu aknu bojājuma risku un tā iespējamiem simptomiem, lai viņi zinātu situācijas, kurās savlaicīgi ir jāsazinās ar veselības aprūpes speciālistu. Turklāt kartē sniegtā informācija izskaidro, kāpēc nepieciešama aknu darbības kontrole, kā arī asins analīžu veikšanas reizi mēnesī nozīmīgumu.

Ādas reakcijas

Saistībā ar Zinbryta lietošanu ir saņemti ziņojumi par ādas reakcijām, no kurām dažas ir bijušas smagas (piemēram, ekzfoliatīvi izsitumi vai dermatīts, toksiski ādas izsitumi). Ādas reakcijas parasti izzuda, veicot standarta aprūpi, tajā skaitā ārstēšanu ar lokāliem vai sistēmiskiem steroīdiem. Ja

pacientam attīstās difūzi vai īpaši iekaisīgi izsitumi, var būt nepieciešama konsultēšanās ar dermatologu un Zinbryta terapijas pilnīga pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Depresija

Lietojot Zinbryta pacientiem ar iepriekš bijušiem vai esošiem depresīviem traucējumiem, jāievēro piesardzība. Ar Zinbryta ārstēti pacienti jāinformē, ka nekavējoties jāziņo ārstējošajam ārstam par jebkādiem depresijas simptomiem vai tās saasināšanās simptomiem un/vai domām par pašnāvību. Ja pacientam attīstās smaga depresija un/vai domas par pašnāvību, jāapsver Zinbryta terapijas pilnīga pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Infekcijas

Saistībā ar Zinbryta lietošanu ir saņemti ziņojumi par infekcijas gadījumiem, no kuriem daži ir bijuši smagi (piemēram, pneimonija un bronhīts). Ja attīstās nopietna infekcija, var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar Zinbryta uz laiku, līdz infekcija ir izārstēta.

Ar Zinbryta ārstētiem pacientiem ziņots par tuberkulozes infekcijām. Pacientiem, kuriem bijusi tuberkuloze vai kas dzīvo slimības endēmiskos apvidos, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic aktīvas tuberkulozes skrīnings un pacienti ārstēšanas laikā jākontrolē.

Pacientiem ar smagu aktīvu infekciju jāapsver Zinbryta terapijas uzsākšanas atlikšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pētījumi par Zinbryta lietošanu pacientiem ar imūndeficīta sindromu nav veikti.

Autoimūna hemolītiska anēmija

Ar Zinbryta ārstētiem pacientiem ziņots par autoimūnu hemolītisku anēmiju, kas izzuda, izmantojot standarta ārstēšanu un pārtraucot Zinbryta lietošanu.

Ja pacientam attīstās autoimūnas hemolītiskas anēmijas pazīmes vai simptomi (piemēram, bālums, nogurums, tumšs urīns, dzelte, elpas trūkums), jāapsver konsultēšanās ar speciālistu un Zinbryta lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Saistībā ar Zinbryta lietošanu ir saņemti ziņojumi par kolīta gadījumiem. Pārtraucot Zinbryta lietošanu un izmantojot standarta terapiju, kolīta simptomi mazinājās. Ja pacientiem attīstās kolīta simptomi (piemēram, sāpes vēderā, drudzis, ilgstoša caureja), ieteicams konsultēties ar speciālistu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Limfopēnija

Ja klīniskajos pētījumos ar Zinbryta novēroja limfopēniju, tā galvenokārt bija viegla vai vidēji smaga ($\geq 500/\text{mm}^3$). Klīniskajos pētījumos ar Zinbryta ilgstošu smagu limfopēniju ($< 500/\text{mm}^3$) nenovēroja. Tomēr piesardzības nolūkā ik pēc 3 mēnešiem ir ieteicams veikts pilnas asins ainas analīzes.

Progresējošas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) risks saistībā ar Zinbryta terapiju nav pierādīts.

Ar palīgvielām saistīti apsvērumi

Zāles satur 0,14 mmol nātrija katrā devā. Būtībā tās ir nātriju nesaturošas, un tās var lietot pacienti, kuri ievēro diētu ar samazinātu nātrija daudzumu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav paredzams, ka Zinbryta metabolizēs aknu enzīmi, vai tas eliminēsies caur nierēm. Dati par Zinbryta lietošanu vienlaicīgi ar simptomātiskām MS terapijām nav pietiekami.

Aknu bojājums

Aknu bojājuma gadījumi ir bijuši pacientiem, kuri Zinbryta lietoja kopā ar citām hepatotoksiskām zālēm, lai gan šo zāļu nozīme ir neskaidra. Ieteicams ievērot piesardzību, ja vienlaicīgi ar Zinbryta

lieto zāles ar zināmu hepatotoksisku iedarbību, ieskaitot bezrecepšu zāles un augu izcelsmes uztura bagātinātājus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imunizācija

Imunizācijas drošums, ievadot dzīvu vīrusu vakcīnas ārstēšanas laikā ar Zinbryta, nav pētīts. Vakcinācija ar dzīvu vīrusu vakcīnām ārstēšanas laikā un līdz pat 4 mēnešus pēc lietošanas pārtraukšanas nav ieteicama.

Klīniska pētījumā pacientiem (n=90), kuri saņēma ilgtermiņa ārstēšanu ar Zinbryta, radās atbilstoša imūna atbildes reakcija uz inaktivētu trivalento sezonālās gripas vakcīnu. Imūnās atbildes reakcijas apjoms uz sezonālās gripas vakcīnu un pacientu ar serokonversiju un seroprotekciju īpatsvars bija atbilstošs veselo brīvprātīgo populācijā novērotajam. Pacienti, kuri lieto Zinbryta, var saņemt inaktivētas vakcīnas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Zinbryta lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Zinbryta grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Pieejamie toksikoloģiskie dati makakas sugas pētiņiem liecina par bēta daklizumaba izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Nav zināms, vai Zinbryta izdalās cilvēka pienā. Lai gan cilvēka IgG izdalās mātes pienā, publicētie dati liecina, ka mātes pienā esošās antivielas nenonāk jaundzimušo un zīdaiņu asinsritē nozīmīgā apjomā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Ja sieviete ārstēšanas laikā ar Zinbryta vēlas barot bērnu ar krūti, jāapsver krūts barošanas ieguvums bērnam un ieguvums no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem netika konstatēta ietekme uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti, vērtēšanai izmantojot fertilitātes rādītājus (skatīt 5.3. apakšpunktu). Datu par Zinbryta ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zinbryta neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Placebo kontrolētā pētījumā (SELECT pētījums) 417 pacienti saņēma Zinbryta (150 mg, n=208; 300 mg, n=209 ik pēc 4 nedēļām) līdz pat 1 gadam. Aktīvi kontrolētā pētījumā (DECIDE pētījums) 919 pacienti saņēma Zinbryta (150 mg ik pēc 4 nedēļām) un 922 pacienti saņēma intramuskulāri bēta-1a interferonu (30 mikrogrami nedēļā) vismaz 2 gadus un līdz pat 3 gadus.

Ar Zinbryta ārstētiem pacientiem visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ terapiju pilnīgi pārtrauca, bija aknu reakcijas, tajā skaitā transamināžu līmeņa serumā paaugstināšanās (5 %) un ādas reakcijas (4 %) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Saistībā ar Zinbryta lietošanu visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija izsitumi, paaugstināts alanīna aminotransfērazes (ALAT) līmenis, depresija, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija, gripa, orofaringeālas sāpes un limfadenopātija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas saskaņā ar MedDRA ieteiktajiem terminiem pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas nopietnības samazināšanās secībā. Nevēlamo blakusparādību sastopamība izteikta atbilstoši šādām kategorijām:

- ļoti bieži ($\geq 1/10$);
- bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);
- retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$);
- reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$);
- ļoti reti ($< 1/10\,000$);
- nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Saistībā ar Zinbryta 150 mg devas lietošanu ziņotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija†	Ļoti bieži
	Nazofaringīts†	Ļoti bieži
	Pneimonija	Bieži
	Elpceļu infekcijas	Bieži
	Bronhīts	Bieži
	Vīrusu infekcija	Bieži
	Gripa†	Bieži
	Laringīts	Bieži
	Tonsilīts†	Bieži
	Faringīts	Bieži
	Folikulīts	Bieži
	Rinīts*	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Limfadenopātija†	Bieži
	Limfadenīts	Bieži
	Anēmija*	Bieži
	Autoimūna hemolītiska anēmija	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Sarkoidoze	Retāk
Psihiskie traucējumi	Depresija*	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Orofaringeālas sāpes†	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Bieži
	Kolīts	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Dermatīts	Bieži
	Alerģisks dermatīts	Bieži
	Ekzēma†	Bieži
	Psoriāze	Bieži
	Seбореiskais dermatīts†	Bieži
	Ādas eksfoliācija	Bieži
	Izsitumi*†	Bieži
	Makulopapulāri izsitumi	Bieži
	Pinnes†	Bieži
	Eritēma	Bieži
	Nieze	Bieži
	Sausa āda	Bieži
	Eksfoliatīvi izsitumi	Retāk
	Toksiski ādas izsitumi	Retāk
	Numulārā ekzēma	Retāk

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija*	Bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Transamināžu līmeņa paaugstināšanās	Ļoti bieži
	Autoimūns hepatīts	Retāk
	Fulminants hepatīts	Nav zināmi
Izmeklējumi	Izmainīti aknu funkcionālo testu rādītāji	Ļoti bieži
	Samazināts limfocītu skaits	Bieži

*Novēroto gadījumu skaits par ≥ 2 % lielāks nekā placebo grupā.

†Novēroto gadījumu skaits par ≥ 2 % lielāks nekā bēta-1a interferona (intramuskulāri) grupā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Aknu bojājums

Ar Zinbryta ārstētiem pacientiem bija būtiski aknu bojājumi, tajā skaitā letāli autoimūnā hepatīta un fulminantas aknu mazspējas gadījumi. Nopietnas reakcijas, tajā skaitā autoimūnu hepatītu, hepatītu un dzelti, klīniskajos pētījumos novēroja 1,7 % pacientu.

Klīniskos pētījumos jebkurā brīdī terapijas laikā un līdz pat 6 mēnešus pēc pēdējās Zinbryta devas ievadīšanas novēroja transamināžu līmeņa serumā paaugstināšanos. Vairumam pacientu līmeņa paaugstināšanās bija neliela, nepārsniedzot 3 x NAR, un izzuda bez ārstēšanas. Klīniskajos pētījumos ar Zinbryta ārstētiem pacientiem par ALAT vai ASAT radītāja paaugstināšanos ziņoja biežāk, salīdzinot ar placebo grupas vai bēta-1a interferona (intramuskulāri) grupas rādītājiem. Terapijas pārtraukšanas sastopamība ar zāļu lietošanu saistītu aknu darbības traucējumu dēļ bija 5 % ar Zinbryta ārstētu pacientu un 4 % ar bēta-1a interferonu (intramuskulāri) ārstētu pacientu.

2. tabula. Klīniskajos pētījumos novērotā maksimālās ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās (pamatojoties uz laboratoriskajiem datiem) kumulatīvā sastopamība

	Daklizumabs 150 mg (N = 1943)	Bēta-1a interferons (N = 922)	Placebo (N = 204)
Kopējā iedarbība (pacientgadi)	7011	1884	210
≥ 3 x NAR	13,6 %	8,5 %	3,4 %
> 5 x NAR	9,0 %	3,4 %	0,5 %
> 10 x NAR	4,3 %	1,3 %	0,0 %
> 20 x NAR	1,4 %	0,4 %	0,0 %
ASAT vai ALAT ≥ 3 x NAR UN kopējais bilirubīns ≥ 2 x NAR	0,77 %	0,1 %	0,5 %

Ādas reakcijas

Klīniskos pētījumos Zinbryta lietošana palielināja ādas reakciju [18 %, salīdzinot ar 13 % (placebo grupa); 37 %, salīdzinot ar 19 % (bēta-1a interferona (intramuskulāri) grupa))] un nopietnu ādas reakciju sastopamību [<1 %, salīdzinot ar 0 % (placebo grupa); 2 %, salīdzinot ar <1 % (bēta-1a interferona (intramuskulāri) grupa)], salīdzinot ar placebo un bēta-1a interferonu (intramuskulāri).

Visbiežākās ādas reakcijas bija ādas izsitumi, dermatīts un ekzēma. Vairumam pacientu radās ādas reakcijas, kas bija vieglas vai vidēji smagas. Terapiju ādas reakciju dēļ pilnībā pārtrauca 4 % ar Zinbryta ārstētu pacientu.

Depresija

Klīniskos pētījumos Zinbryta lietošana palielināja depresijas sastopamību [5 %, salīdzinot ar 1 % (placebo grupa); 8 %, salīdzinot ar 6 % (bēta-1a interferona (intramuskulāri) grupa))]; smagas depresijas sastopamība bija <1 % ar Zinbryta ārstētu pacientu grupā.

Infekcijas

Klīniskos pētījumos Zinbryta lietošana palielināja infekciju [(50 %, salīdzinot ar 44 % (placebo grupa) un 65 %, salīdzinot ar 57 % (bēta-1a interferona (intramuskulāri) grupa))] un nopietnu infekciju sastopamību [<3 %, salīdzinot ar 0 % (placebo grupa); 4 %, salīdzinot ar 2 % (bēta-1a interferona (intramuskulāri) grupa)], salīdzinot ar placebo un bēta-1a interferonu (intramuskulāri). Visbiežākie infekcijas veidi bija augšējo elpceļu infekcijas un vīrusu infekcijas. Ilguma mediāna terapijas grupās bija līdzīga. Infekciju un nopietnu infekciju rādītājs laika gaitā nepalielinājās. Vairums pacientu, kuriem bija infekcija, turpināja ārstēšanu ar Zinbrytu. Terapiju infekciju dēļ pilnībā pārtrauca <1 % ar Zinbrytu ārstētu pacientu.

Autoimūna hemolītiska anēmija

Klīniskajos pētījumos par autoimūnu hemolītisku anēmiju ziņots <1 % ar Zinbrytu ārstēto pacientu.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Klīniskos pētījumos ar Zinbrytu ārstētiem pacientiem ziņoja par smaga kolīta sastopamības palielināšanos (<1 %).

Limfadenopātija

Klīniskajos pētījumos Zinbryta lietošana palielināja limfadenopātijas sastopamību, kas radās visā ārstēšanas periodā. Terapiju limfadenopātijas dēļ pilnībā pārtrauca <1 % ar Zinbrytu ārstētu pacientu. Vairums pacientu ar limfadenopātiju turpināja ārstēšanu ar Zinbrytu, un vairums gadījumu izārstēja 3 mēnešu laikā.

Imūngenitāte

Pētījumā DECIDE (skatīt 5.1. apakšpunktu) pacientiem noteica antivielas pret zālēm (bēta daklizumabu) 4. nedēļā un pēc tam aptuveni ik pēc 3 mēnešiem. Ar terapiju saistītu antivielu pret zālēm un neitralizējošu antivielu rašanos novēroja attiecīgi 19 % (175/913) un 8 % (71/913) pētījuma pacientu. Vairumam ar terapiju saistīto antivielu pret zālēm atbildes reakcija bija pārejoša (12 % (110/913)), un pārējai mazākai daļai (7 % (65/913)) atbildes reakcija bija pastāvīga. No izvērtētajiem pacientiem ar ārstēšanu saistīto neitralizējošo antivielu atbildes reakcija bija pārejoša (6 % (56 no 913)), un 2 % pacientu (15 no 913) atbildes reakcija bija pastāvīga. Ar terapiju saistītu antivielu pret zālēm un neitralizējošu antivielu atbildes reakcija radās galvenokārt pirmajā terapijas gadā, un to biežums Zinbryta terapijas gaitā samazinājās.

Pacientiem ar neitralizējošām antivielām bēta daklizumaba klīrenss palielinājās vidēji par 19 % (skatīt 5.2. apakšpunktu). Acīmredzamas korelācijas starp antivielu pret zālēm vai neitralizējošo antivielu veidošanos un klīnisko atbildes reakciju, nevēlamām blakusparādībām vai bēta daklizumaba farmakodinamikas profilu nebija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņojumi par pārdozēšanas gadījumiem nav pietiekami. Subkutāni ievadītas devas, kas pārsniedz 300 mg, un intravenozi ievadītas 400 mg devas drošums nav novērtēts. Devām, kas nepārsniedza šo līmeni, bija laba panesamība bez akūtas toksicitātes pazīmes. Paredzams, ka iespējamās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar šī līmeņa pārsniegšanu, atbilst MS pacientiem novērotajam bēta daklizumaba drošuma profilam.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacientiem var būt nepieciešama hospitalizācija un atbilstoša atbalstoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, interleikīna inhibitori, ATK kods: L04AC01

Darbības mehānisms

Bēta daklizumabs ir humanizēta IgG1 monoklonāla antivielas, kas saistās ar CD25 (IL-2R α) un kavē IL2 saistīšanos ar CD25. Bēta daklizumabs modulē IL-2 signālu, bloķējot no CD25 atkarīgu, augstas afinitātes IL-2 receptora signālu un radot augstāku IL-2 līmeni signāla pārraidīšanai caur vidējas afinitātes IL-2 receptoriem. Galvenā šīs IL-2 signālceļu modulācijas ietekme, kas, iespējams, ir saistīta ar bēta daklizumaba terapeitisko darbību MS gadījumā, iekļauj aktivēto T šūnu atbildes reakcijas selektīvu antagonismu un imūnregulējošo CD56^{bright} dabisko galējās šūnu (*natural killer* — NK) vairošanos, kas pierāda aktivizēto T šūnu skaita selektīvu samazināšanos. Līdz ar to tiek uzskatīts, ka šī bēta daklizumaba imūnomodulējošā iedarbība samazina CNS patoloģiju MS gadījumā un tādējādi samazina recidīvu rašanos un invaliditātes progresēšanu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskos pētījumos ik pēc 4 nedēļām subkutāni ievadītu 150 mg Zinbryta farmakodinamiskā iedarbība atbilda IL-2 signālu modulācijai, ko apliecināja straujš un ilgstošs mērķa CD25 receptoru piesātinājums cirkulējošās T šūnās un aptuveni 2 reizes augstāka ilgstoša IL-2 koncentrācija serumā. Turklāt 2 nedēļu laikā pēc pirmās devas ievadīšanas novēroja CD56^{bright} NK šūnu skaita palielināšanos un regulējošo T šūnu skaita samazināšanos (definēta kā CD4⁺CD127^{low} FoxP3⁺ T šūnas), CD56^{bright} NK šūnu skaitam pastāvīgi palielinoties 5 reizes, salīdzinot ar sākuma stāvokli, un regulējošo T šūnu skaitam samazinoties ārstēšanas fāzē par aptuveni 60 %, sasniedzot sākuma stāvokļa līmeni aptuveni 20-24 nedēļas pēc pēdējās devas ievadīšanas. Zinbryta terapijas laikā galveno imūnās sistēmas šūnu apakšgrupu (T, B un NK šūnu) vidējais šūnu skaits saglabājās normāla diapazona robežās; pirmajā terapijas gadā kopējais limfocītu, T un B šūnu skaits samazinājās vidēji par $\leq 10\%$, salīdzinot ar sākuma stāvokli. Kopējais limfocītu skaits atgriezās sākuma stāvoklī aptuveni 8–12 nedēļas pēc pēdējās Zinbryta (150 mg) devas ievadīšanas. Pētījumā SELECT kopējais limfocītu skaits $< 0,8 \times 10^9$ šūnas/l (2. pakāpe ([Vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji (CTCAE)]); vismaz viens mērījums) bija 4 % pacientu placebo grupā un 5 % ar Zinbryta ārstēto pacientu, 9 % ar bēta-1a interferonu (intramuskulāri) ārstēto pacientu un 8 % ar Zinbryta ārstēto pacientu pētījumā DECIDE. Mainoties CD56^{bright} NK šūnu skaitam, kopējais NK šūnu skaits palielinājās aptuveni 1,5 reizes.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Zinbryta efektivitāti pierādīja divos pētījumos (SELECT un DECIDE) pacientiem ar RMS. SELECT pētījums bija dubultmaskēts, randomizēts, placebo kontrolēts pētījums, kurā lietoja vai nu Zinbryta 150 mg (n=208), vai 300 mg (n=209) devu, salīdzinot ar placebo (n=204), ik pēc 4 nedēļām 52 nedēļas. DECIDE pētījums bija dubultmaskēts, randomizēts, aktīvi kontrolēts, paralēlu grupu pētījums, kurā lietoja Zinbryta 150 mg ik pēc 4 nedēļām (n=919), salīdzinot ar bēta-1a interferona (intramuskulāri) 30 mikrogramu lietošanu vienu reizi nedēļā (n=922), vismaz 2 un līdz pat 3 gadus (96-144 nedēļas). Pētījuma plānojums un sākuma stāvokļa raksturlielumi ir norādīti 3. tabulā.

3. tabula. Pētījuma SELECT un DECIDE plānojums un sākuma stāvokļa raksturlielumi

Pētījuma nosaukums	SELECT	DECIDE
Pētījuma plānojums		
Terapija	52 nedēļas	96–144 nedēļas
Slimības anamnēze	Pacienti ar RMS, kuriem ir bijis vismaz 1 recidīvs (klīnisks un/vai MR izmeklējumā apstiprināts) vienu gadu pirms randomizācijas un kuriem EDSS novērtējuma punktu skaits ir 0–5,0 robežās. Pētījuma DECIDE papildus kritērijs bija vismaz 2 recidīvi (no tiem viens klīniskais recidīvs) iepriekšējo 3 gadu laikā	

Sākuma stāvokļa raksturlielumi		
Vidējais vecums (gadi)	35,7	36,3
Vidējais slimības ilgums (gadi)	4,1	4,2
Vidējais recidīvu skaits 12 mēnešu laikā pirms iesaistīšanās pētījumā	1,4	1,6
EDSS novērtējuma punktu skaita mediāna	2,5	2,0
Pacientu ar EDSS $\geq 3,5$ procentuālais īpatsvars	36 %	30 %
Pacientu ar ≥ 1 Gd uzkrājošo bojājumu (vidēji) procentuālais īpatsvars	44 % (1,8)	46 % (2,1)
Pacientu ar ≥ 2 recidīviem vienu gadu pirms iesaistīšanās pētījumā procentuālais īpatsvars	31 %	46 %
Pacientu pirms DMT lietošanas procentuālais īpatsvars (%)	20 %	41 %

Pētījuma SELECT rezultāti norādīti 4. tabulā. Ārstēšana ar Zinbryta 150 mg ik pēc 4 nedēļām, salīdzinot ar placebo, ievērojami samazināja ikgadējo recidīvu rādītāju (*annualised relapse rate* — ARR) un recidīva risku, salīdzinot ar placebo. Turklāt ar Zinbryta ārstētiem pacientiem bija statistiski ticama ietekme uz 24. nedēļā apstiprinātas invaliditātes progresēšanu (riska attiecība 0,24 [95 % TI: 0,09, 0,63]). Salīdzinot ar 150 mg devas lietošanu, 300 mg devas lietošana nenodrošināja papildu ieguvumu.

4. tabula. Pētījuma SELECT klīniskie un MR izmeklējuma rezultāti (pēc 52 nedēļām)

	Placebo	Zinbryta 150 mg	p vērtība
Klīniskie mērķa kritēriji			
Pacientu skaits	196	201	
Recidīvu skaits gadā	0,458	0,211	
Rādītāju attiecība (95 % TI)		0,461 [0,318, 0,668]	p<0,0001
Pacientu bez recidīva procentuālais īpatsvars	64 %	81 %	
Riska attiecība* (95 % TI)		0,45 [0,30, 0,67]	p<0,0001
Pacientu ar apstiprinātu invaliditātes progresēšanu 24 nedēļu laikā procentuālais īpatsvars	11 %	2,6 %	
Riska attiecība (95 % TI)		0,24 [0,09, 0,63]	p=0,0037
Pacientu ar apstiprinātu invaliditātes progresēšanu 12 nedēļu laikā procentuālais īpatsvars	13 %	6 %	
Riska attiecība (95 % TI)		0,43 [0,21, 0,88]	p=0,0211

MSIS-29 aptaujas fiziskā novērtējuma punktu skaita vidējās izmaiņas	Stāvokļa pasliktināšanās par 3,0 punktiem	Stāvokļa uzlabošanās par 1,0 punktu	p=0,0008
MR izmeklējuma mērķa kritēriji[#]			
Jaunu vai nesen palielinātu T2 hiperintensitātes bojājumu vidējais skaits	8,13	2,4	p<0,0001
Bojājumu vidējā attiecība (95 % TI)		0,30 [0,22, 0,40]	
Jaunu T1 Gd uzkrājošo bojājumu vidējais skaits 8–24 nedēļu laikā (MR skenēšanas izmeklējumos vienu reizi mēnesī)	4,79	1,46	p<0,0001
Bojājumu vidējā attiecība (95 % TI)		0,31 [0,20, 0,48]	

*Recidīva riska attiecība.

[#]MR izmeklējumu analīzēs izmantoja pieejamās datu kopas par katru mērķa kritēriju; T1 Gd-uzkrāšanās: MRA intensīvā populācija.

Pētījuma DECIDE rezultāti ir norādīti 5. tabulā un 1.–2. attēlā. Zinbryta lietošana nozīmīgi samazināja ARR un recidīva risku salīdzinājumā ar bēta-1a interferonu (intramuskulāri). Turklāt ar Zinbryta ārstētiem pacientiem bija statistiski ticama ietekme uz 24. nedēļā apstiprinātas invaliditātes progresēšanu (riska attiecība 0,73 [95 % TI: 0,55, 0,98]). Zinbryta grupā 96. nedēļā bija statistiski nozīmīgi jaunu vai nesen palielinātu T2 hiperintensitātes bojājumu un jaunu T1 Gd uzkrājošo bojājumu skaita, kā arī jaunu T1 hipointensitātes bojājumu vidējā skaita samazināšanās. Turklāt Zinbryta mazināja klīniski nozīmīgu pasliktināšanos pacientu ziņotajā MS ietekmē uz fizisko stāvokli (pasliktināšanās $\geq 7,5$ punktiem no sākuma stāvokļa līdz 96 nedēļai MSIS-29 fiziskā stāvokļa novērtējuma punktu skaitā), salīdzinot ar bēta-1a interferona (intramuskulāri) lietošanu.

5. tabula. Pētījuma DECIDE klīniskie un MR izmeklējumu rezultāti (96–144 nedēļas) (vērtības attiecas uz rezultātiem 96. nedēļā, ja vien nav norādīts citādi)

	Bēta-1a interferons (intramuskulāri) 30 mikrogrami	Zinbryta 150 mg	p vērtība
Klīniskie mērķa kritēriji			
Pacientu skaits	922	919	
Ilgadējo recidīvu rādītājs* Rādītāju attiecība* (95 % TI)	0,393	0,216 0,550 [0,469, 0,645]	p<0,0001
Pacientu bez recidīva procentuālais īpatsvars	59 %	73 %	
Riska attiecība # * (95 % TI)		0,59 [0,50, 0,69]	p<0,0001
Pacientu ar apstiprinātu invaliditātes progresēšanu 24 nedēļu laikā procentuālais īpatsvars	12 %	9 %	
Riska attiecība * (95 % TI)		0,73 [0,55, 0,98]	p=0,03

Pacientu ar apstiprinātu invaliditātes progresēšanu 12 nedēļu laikā procentuālais īpatsvars	14 %	12 %	
Riska attiecība * (95 % TI)		0,84 [0,66, 1,07]	p=0,16
Pacientu ar klīniski nozīmīgu MSIS-29 fiziskā stāvokļa novērtējuma punktu skaita pasliktināšanos ($\geq 7,5$ punkti) procentuālais īpatsvars	23 %	19 %	
Izredžu attiecība (TI 95 % TI)		0,76 [0,60, 0,95]	p=0,018
MR izmeklējuma mērķa kritēriji†			
Jaunu vai nesen palielinātu T2 hiperintensitātes bojājumu vidējais skaits	9,44	4,31	
Bojājumu vidējā attiecība (95 % TI)		0,46 [0,39, 0,53]	p<0,0001
Jaunu T1 Gd uzkrājošo bojājumu vidējais skaits	1,0	0,4	
Izredžu attiecība (TI 95 % TI)		0,25 [0,20, 0,32]	p<0,0001
Jaunu T1 hipointensitātes bojājumu vidējais skaits	4,43	2,13	
Bojājumu vidējā attiecība (TI 95 %)		0,48 [0,42, 0,55]	p<0,0001

*Rādītāji un riska samazināšanās/mērķa kritēriji ir aprēķināti, ņemot vērā ārstēšanas periodu līdz pat 144 nedēļas.

Recidīvu riska attiecība.

† MRI analīzēs izmantoja vērtējamās datu kopas par katru MRA mērķa kritēriju.

Pētījuma SELECT un DECIDE apakšgrupu datu analīze liecina par konsekventu Zinbryta iedarbību, salīdzinot ar placebo un bēta-1a interferonu (intramuskulāri) visās apakšgrupās, ko definēja pēc demogrāfiskajām un MS slimības pazīmēm. Pētījuma DECIDE apakšgrupu datu analīze liecina, ka visās apakšgrupās (dzimums, vecums, pirms MS DMT terapijas un slimības aktivitātes līmenis) novēroja statistiski nozīmīgu ARR un jaunu vai nesen palielinātu T2 hiperintensīvu bojājumu skaita samazināšanos, salīdzinot ar bēta-1a interferonu (intramuskulāri).

Lai gan ietekmi uz invaliditātes progresēšanu novēroja galvenokārt tiem pacientiem, kuriem EDSS sākotnējā stāvoklī bija < 3,5, efektivitāti pierādīja pacientiem ar recidivējošu sekundāri progresējošu MS (SPMS), kas definēta kā EDSS sākotnējā stāvoklī $\geq 3,5$ un vismaz viens no šiem trim faktoriem: apstiprināta EDSS pasliktināšanās pēc 24 nedēļām vai 25 soļu noiešanas laika (*Timed 25-foot Walk*; T25FW) samazināšanās par ≥ 20 %, vai ≥ 20 % samazināšanās 9-Hole Peg testā (9-HPT).

Efektivitāte pacientiem ar ļoti aktīvu slimību

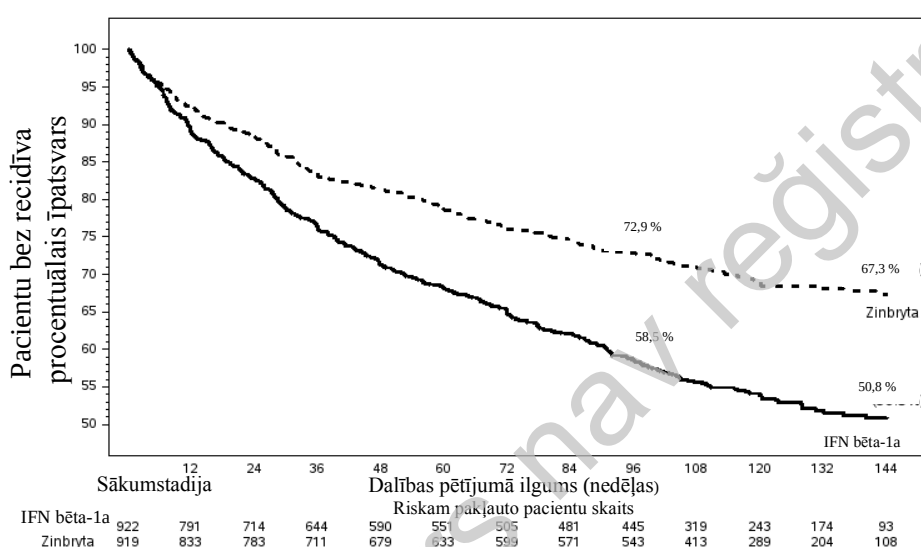
Ļoti aktīva slimība tika definēta šādi:

- pacienti ar 2 vai vairākiem slimības recidīviem 1 gada laikā un ar 1 vai vairākiem Gd uzkrājošiem bojājumiem smadzeņu MR izmeklējumā, vai

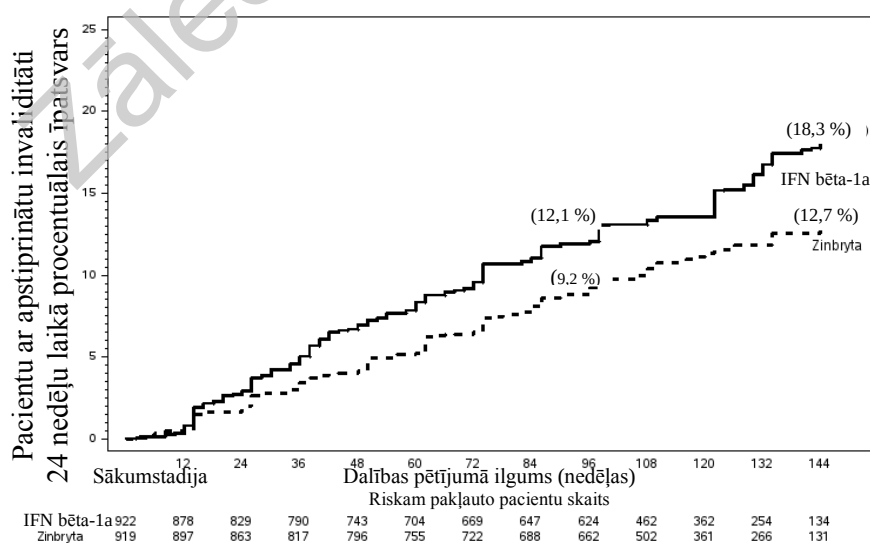
- pacienti, kuriem nebija atbildes reakcijas uz pilnīgas un adekvātas iepriekšējās DMT terapijas kursu (vismaz 1 gadu), kuriem ir bijis vismaz 1 recidīvs iepriekšējā terapijas gada laikā un vismaz 9 T2 hiperintensitātes bojājumi galvaskausa MR izmeklējumā, vai vismaz 1 Gd uzkrājošs bojājums, vai nemainīgs vai palielināts recidīvu skaits pagājušajā gadā, salīdzinot ar iepriekšējiem 2 gadiem.

Klīniskā pētījuma DECIDE dati liecina par konsekventu terapijas iedarbību pacientu ar ļoti aktīvu slimību apakšgrupā. Salīdzinot ar intramuskulāri ievadītu bēta-1a interferonu (n=440), Zinbryta (n=404) izraisīja ARR samazināšanos (rādītāju attiecība 0,52 [95 % TI: 0,42, 0,64], $p<0,0001$), jaunu vai nesen palielinātu T2 hiperintensīvu bojājumu skaita samazināšanos (bojājumu vidējā attiecība 0,46 [TI 95 %: 0,37, 0,57], $p<0,0001$) un apstiprinātas invaliditātes progresēšanas 24 nedēļu laikā samazināšanos (riska attiecība 0,60 [TI 95 %; 0,40, 0,89], $p=0,012$).

1. attēls. Pacientu bez recidīva procentuālais īpatsvars (pētījums DECIDE)



2. attēls. Pacientu ar apstiprinātu invaliditāti 24 nedēļu laikā procentuālais īpatsvars (pētījums DECIDE)



Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Zinbryta vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās multiplās sklerozes ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Bēta daklizumaba farmakokinētiskās īpašības labi raksturo divu nodalījumu modelis ar pirmās kārtas uzsūkšanos un elimināciju.

Uzsūkšanās

Pēc bēta daklizumaba subkutānas ievadīšanas maksimālās koncentrācijas serumā (T_{max}) sasniegšanas laika mediāna bija 5 – 7 dienas. Pamatojoties uz subkutāni un intravenozi ievadītas devas visu pētījumu populācijas farmakokinētikas analīzi, bēta daklizumaba 150 mg devas absolūtā biopieejamība pēc subkutānas ievadīšanas bija aptuveni 90 %.

Izkliede

Pēc bēta daklizumaba 150 mg devas subkutānas ievadīšanas ik pēc 4 nedēļām bēta daklizumaba līdzsvara koncentrāciju serumā sasniedza pēc 4. devas ievadīšanas, un bēta daklizumaba uzkrāšanās sasniedza līmeni, kas aptuveni 2,5 reizes pārsniedza pēc vienas devas ievadīšanas sasniegto līmeni. Līdzsvara stāvoklī bēta daklizumaba vidējās maksimālās koncentrācijas serumā (C_{max}), minimālās koncentrācijas serumā (C_{min}) un laukuma zem koncentrācijas serumā – laika līknes devas ievadīšanas intervālā (AUC_{tau}) vērtības bija attiecīgi aptuveni 30 mikrogrami/ml, 15 mikrogrami/ml un 640 dienas*mikrogrami/ml ar 40 % mainību pacientu vidū (% CV).

Pamatojoties uz visu pētījumu populācijas farmakokinētikas analīzi, bēta daklizumaba līdzsvara stāvokļa izkļiedes tilpums pacientam ar ķermeņa masu 68 kg (novērtēto pacientu aptuvenā masas mediāna) ir 6,34 l. Šis mazais izkļiedes tilpums norāda, ka bēta daklizumaba saistīšanās notiek galvenokārt asinsvadu un starpaužu telpā.

Biotransformācija

Bēta daklizumaba metabolisma precīzs ceļš nav raksturots. Paredzams, ka bēta daklizumabs, kā IgG1 monoklonāla antivielas, tiek sašķelts līdz peptīdiem un aminoskābēm tādā pašā veidā kā endogēns IgG. Bēta daklizumaba metabolisms ar aknu enzīmiem, piemēram, CYP izoenzīmiem (skatīt 4.5. apakšpunktu), nav sagaidāms.

Eliminācija

Bēta daklizumaba, kā IgG1 monoklonālas antivielas, eliminācija caur nierēm nav sagaidāma.

Pamatojoties uz visu pētījumu populācijas farmakokinētikas analīzi, bēta daklizumaba klīrenss ir 0,212 l/dienā un terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 21 diena. Bēta daklizumaba klīrenss pacientiem, kuriem attīstījās neitralizējošas antivielas, bija vidēji par 19 % augstāks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Linearitāte/nelinearitāte

Atbilstoši atsevišķos pētījumos iegūtiem rezultātiem visu pētījumu populācijas farmakokinētikas analīzes dati liecināja, ka bēta daklizumaba iedarbība ir vairāk nekā proporcionāla devai 50–100 mg subkutānas devas diapazonā un proporcionāla devai 100–300 mg subkutānas devas diapazonā.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Bēta daklizumaba 150 mg un 300 mg devas subkutānas ievadīšanas MS pacientiem ik pēc 4 nedēļām shēmu pētījumos nebija skaidri izteiktas saistības starp bēta daklizumaba iedarbību un klīniskās efektivitātes mērķa kritērijiem (ARR, T2 bojājumi un Gd uzkrājoši bojājumi) vai interesējošajiem drošuma mērķa kritērijiem (nopietna infekcija, vidēji smaga vai smaga nevēlama ādas reakcija un ASAT/ALAT līmenis >5 reizes virs NAR).

Īpašas pacientu grupas

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Pētījumi, lai novērtētu bēta daklizumaba farmakokinētiku pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, nav veikti. Bēta daklizumaba eliminācija caur nierēm vai metabolisms ar aknu enzīmiem nav sagaidāms (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Pamatojoties uz visu pētījumu populācijas farmakokinētikas analīzi, ķermeņa masa nosaka mazāk nekā 40 % no bēta daklizumaba klīrensa mainīguma pacientu vidū. Pētījumā DECIDE MS pacientu apakšgrupās nenovēroja būtiskas klīniskās efektivitātes un drošuma atšķirības pēc ķermeņa masas kvartiles.

Vecums un dzimums

Pamatojoties uz visu pētījumu populācijas farmakokinētikas analīzi, pacienta vecums (18–66 gadu robežās, n=1670) vai dzimums (n=567 vīrieši un 1103 sievietes) neietekmēja bēta daklizumaba farmakokinētiku.

Rase

Farmakokinētikas atšķirības starp japāņiem un baltās rases veseliem brīvprātīgajiem nenovēroja.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskie drošuma pētījumi tika veikti ar makaka sugas pētiņiem, jo bēta daklizumabam ir sugām specifiska spēja saistīties tikai ar cilvēka vai primāta CD25.

Kancerogēnēze

Kancerogenitātes pētījumi ar bēta daklizumabu nav veikti. Divos 9 mēnešu ilgos pētījumos ar pētiņiem nenovēroja pirmsaudzēja vai neoplastisku audu veidošanos.

Mutaģenēze

Genotoksicitātes pētījumi nav veikti.

Reproduktīvā toksicitāte

Bēta daklizumabs neieietekmēja makakas sugas pētiņu mātiņu un tēviņu reproduktīvās spējas (AUC mātiņēm un tēviņiem līdz pat attiecīgi 85 un 100 reizes pārsniedza iedarbību, lietojot klīniskās devas). Ietekmes uz augļa attīstību un pierādījumu par teratogenitāti nebija. Bēta daklizumabs neietekmēja pēcnācēju perinatālo un postnatālo attīstību no dzimšanas līdz pat 6 mēnešu vecumam. Šajos pētījumos iedarbība (AUC) 55 līdz 140 reizes pārsniedza rādītājus, kas novēroti, lietojot klīnisko devu. Bēta daklizumabu konstatēja 11/14 pētiņu mātiņu pienā līmenī, kas bija <0,122 % no mātiņu serumā noteiktā līmeņa, nenovērojot blakusparādības pēcnācējiem.

Toksikoloģija

Divos 9 mēnešu ilgos pētījumos ar makaka sugas pētiņiem bēta daklizumumabu ievadīja subkutāni ik pēc divām nedēļām 10-200 mg/kg devā.

Hroniska visu bēta daklizumaba devu ievadīšana palielināja ādas reakciju atradņu sastopamību (salīdzinot ar kontroles grupas dzīvniekiem novērotajiem rādītājiem). Šīs atradnes (sausā āda, sarkani pietūkuši ādas apgabali, salīdzinot ar kontroles grupas dzīvniekiem, kas mikroskopiski korelēja ar akantozi/hiperkeratozi un no subakūta līdz pat hroniskam iekaisumam) pārsvarā izpaudās ar vieglām vai vidēji smagām pazīmēm, vienu gadījumu novērtējot kā smagu.

Pētiņiem, kurus ārstēja ar ≥ 35 mg/kg devu (AUC 27 reizes pārsniedza klīnisko devu), novēroja no devas atkarīgu mikroglijas šūnu agregācijas muguras un galvas smadzenēs virs fona līmeņa sastopamības palielināšanos. Pēc 12 nedēļu atlabšanas perioda bija pierādījumi par atgriezeniskumu. Palielinot devas lietošanas ilgumu, mikroglija šūnu agregācijas sastopamība vai smaguma pakāpe pētiņiem nepaaugstinājās, un nebija saistīta ar neironu bojājumiem vai dzīvnieku uzvedību. Neliela

mikroglija šūnu agregācijas apakškopa bija saistīta ar mikroasiņošanu, bet bez acīmredzamām funkcionālām sekām pērtiķiem.

In vitro izmeklējumu pētījumu dati liecina, ka mikroglijas šūnu agregāciju neizraisa bēta daklizumaba tieša ietekme uz mikroglijas šūnām, bet, iespējams, ir saistīta ar palielinātu lokālu IL-2 biopieejamību.

Mikroglijas šūnu agregācijas klīniskā nozīme nav zināma, tomēr pērtiķiem nenovēroja ar mikroskopiskām izmaiņām saistītu kaitīgu neiroloģiska ietekmi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija sukcināts
Dzintarskābe
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Zinbryta var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) oriģinālajā iepakojumā 30 dienas.

Ja Zinbryta sasilst līdz istabas temperatūrai, to nedrīkst atkal ievietot ledusskapī.

Ja Zinbryta atrodas ārpus ledusskapja ilgāk par kopumā 30 dienām vai ja nav precīzas informācijas, cik ilgi Zinbryta atrodas istabas temperatūrā, zāles ir jāizmet.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Lai iegūtu papildu informāciju par uzglabāšanu istabas temperatūrā, skatīt 6.3. apakšpunktu.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

No stikla (1. hidrolītiskā klase) izgatavota pilnšļirce ar gumijas aizbāzni un termoplastisku cietu adatas uzgali satur 1 ml šķīduma. Šļircei ir piestiprināta 29. izmēra 0,5 collu adata.

Iepakojuma lielumi:

- iepakojums, kurā ir viena 150 mg pilnšļirce;

- 3 mēnešiem paredzēts vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir trīs 150 mg pilnšļirces (3 kastītes, katrā pa 1 pilnšļircei).

Zinbryta pilnšļirce ir iestrādāta ar atsperi darbināmā pildspalvveida injektorā, ko sauc par Zinbryta pildspalvveida pilnšļirci. No stikla (1. hidrolītiskā klase) izgatavotā šļirce ar gumijas aizbāzni un termoplastisku cietu adatas uzgali pildspalvveida pilnšļircē satur 1 ml šķīduma. Šļircei ir piestiprināta 29. izmēra 0,5 collu adata.

Iepakojuma lielumi:

- iepakojums, kurā ir viena 150 mg pildspalvveida pilnšļirce;
- 3 mēnešiem paredzēts vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir trīs 150 mg pildspalvveida pilnšļirces (3 kastītes, katrā pa 1 pildspalvveida pilnšļircei).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 01. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese:

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Norādījumi ārstiem par aknu riska pārvaldību, pacienta karte un apstiprinājuma veidlapa

Pirms Zinbryta laišanas tirzniecībā katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā par saziņas līdzekļiem, informācijas izplatīšanas veidiem un visiem citiem programmas aspektiem.

RAĪ jānodrošina, lai katrā ES dalībvalstī, kuras tirgū Zinbryta nonāks, visu parakstītāju rīcībā būtu izglītojošais komplekts, kura mērķis ir novērst un/vai mazināt būtiska (iespējami dzīvībai bīstama vai letāla) aknu bojājuma risku un informēt pacientus par šo blakusparādību neparedzamību, iekļaujot komplektā šādus dokumentus:

- zāļu apraksts (ZA) un lietošanas instrukcija (LI);
- norādījumi ārstiem par aknu riska pārvaldību;
- pacienta karte;
- apstiprinājuma veidlapa.

Norādījumos ārstiem par aknu riska pārvaldību jāiekļauj informācija veselības aprūpes speciālistiem par tālāk aprakstītajiem aspektiem.

- Būtiska un iespējami letāla aknu bojājuma neparedzamais risks jebkurā brīdī terapijas laikā un līdz pat vairākus mēnešus pēc pēdējās devas.
- Kontrindikācija visiem pacientiem ar jau esošu aknu slimību vai aknu darbības traucējumiem.
- Ieteikums neuzsākt ārstēšanu pacientiem ar autoimūniem traucējumiem (izņemot multiplo sklerozi).
- Nepieciešamība pirms terapijas uzsākšanas veikt pārbaudes, lai noteiktu B hepatītu un C hepatītu, un pacientiem, kuriem ir pozitīvs HBV vai HCV infekcijas testa rezultāts, ieteikt konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze šo slimību ārstēšanā.
- Ieteikums neuzsākt Zinbryta lietošanu pacientiem, kuriem ALAT vai ASAT ≥ 2 reizes pārsniedz NAR, un pilnīgi pārtraukt ārstēšanu pacientiem, kuriem ALAT vai ASAT > 3 reizes pārsniedz NAR.
- Aknu darbības (ASAT, ALAT un kopējā bilirubīna līmenis) kontroles nozīmība vismaz vienu reizi mēnesī (vai biežāk, ja tas ir klīniski indicēts) iespējami tuvāk brīdim pirms katras zāļu ievadīšanas reizes un līdz pat sešus mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas.
- Pacientu, kuri saņem Zinbrytu un kuriem ir iespējama aknu bojājuma pazīmes un simptomi, kontrole, tajā skaitā ārstēšanas pilnīga pārtraukšana, papildu terapijas iespējama apsvērsana un tūlītēja nosūtīšana pie hepatologa.
- Nepieciešamība ievērot piesardzību attiecībā uz citu hepatotoksisku zāļu vienlaicīgu lietošanu.
- Nepieciešamība pacientam izsniegt pacienta karti un apstiprinājuma veidlapu, pirms ārstēšanas ar Zinbrytu sākuma pārrunāt to saturu, informēt pacientus par aknu bojājuma risku, periodiskas kontroles nepieciešamību un pazīmēm vai simptomiem, kas liecina par aknu darbības traucējumiem.

Pacienta kartē ietveramie aspekti.

- Tai jābūt veidotai tā, lai palīdzētu ārstam sniegt informāciju pacientam saprotamā veidā.
- Informācija pacientiem par būtiska un iespējami letāla aknu bojājuma neparedzamo risku jebkurā brīdī terapijas laikā un līdz pat vairākus mēnešus pēc ārstēšanas.
- Informācija pacientiem par nepieciešamību kontrolēt aknu darbību terapijas laikā un līdz pat 6 mēnešus pēc Zinbryta pēdējās devas.
- Izglītojoša informācija pacientam par to, cik nozīmīgi ir:
 - katru mēnesi (vai biežāk, ja tas ir klīniski indicēts terapijas laikā) veikt aknu darbības testus;
 - atpazīt iespējamā aknu bojājuma simptomus un pazīmes, lai pacienti zinātu situācijas, kurās viņiem savlaicīgi jāsazinās ar ārstu.

Apstiprinājuma veidlapas mērķis ir informēt pacientus par būtiska aknu bojājuma risku. Tajā jāietver turpmāk aprakstītie elementi.

- Pirms terapijas (at)sākšanas – apstiprinājums:
 - ārsta un pacienta sarunai par būtiska un iespējami letāla aknu bojājuma risku un šādu reakciju neparedzamību, kā arī par iespējamību, ka ārstēšana jāmaina, ja ALAT vai ASAT > 3 reizes pārsniedz NAR;
 - tam, ka pacients izprot par risku sniegto informāciju;
 - par apstiprinājuma veidlapas saņemšanu;
 - par pacienta kartes saņemšanu.
- Aknu darbības kontroles nozīmība vismaz vienu reizi mēnesī terapijas laikā (vai biežāk, ja tas ir klīniski indicēts) un līdz pat 6 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas.
- Pazīmju un simptomu, kas varētu liecināt par aknu bojājumu, konstatēšanas nozīmība, un, ja kāds no tiem rodas, nekavējoties sazināties ar ārstu.
- Informācija par pacientu, viņa paraksts un datums.
- Parakstītāja vārds un uzvārds, paraksts un datums.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zinbryta 150 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Zinbryta 150 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
dakilzumabum beta

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļircē satur 150 mg beta daklizumaba 1 ml šķīduma

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 150 mg beta daklizumaba 1 ml šķīduma

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija sukcināts, dzintarskābe, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļircē

1 pildspalvveida pilnšļircē

5. LIETOŠANA UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Atvērt šeit

Noplēst šeit

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

Var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika periodu līdz pat 30 dienām. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā nedrīkst atkal uzglabāt ledusskapī.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Zinbryta

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJA KARTONA KASTĪTE (ar *Blue Box*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zinbryta 150 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Zinbryta 150 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

daclicumabum beta

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 150 mg beta daklizumaba 1 ml šķīduma

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 150 mg beta daklizumaba 1 ml šķīduma

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija sukcināts, dzintarskābe, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Vairāku kastīšu iepakojums: 3 pilnšļirces (3 iepakojumi pa 1 pilnšļircei katrā).

Vairāku kastīšu iepakojums: 3 pildspalvveida pilnšļirces (3 iepakojumi pa 1 pilnšļircei katrā).

5. LIETOŠANA UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

Var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika periodu līdz pat 30 dienām. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā nedrīkst atkal uzglabāt ledusskapī.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Zinbryta

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA IEKŠĒJA KARTONA KASTĪTE (bez Blue Box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zinbryta 150 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Zinbryta 150 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
daclizumabum beta

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 150 mg beta daklizumaba 1 ml šķīduma

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 150 mg beta daklizumaba 1 ml šķīduma

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija sukcināts, dzintarskābe, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

1 pildspalvveida pilnšļirce. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANA UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Atvērt šeit

Noplēst šeit

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

Var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vienu laika periodu līdz pat 30 dienām. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā nedrīkst atkal uzglabāt ledusskapī.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Zinbryta

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**Pilnšļirces marķējums****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Zinbryta 150 mg injekcija
daclizumabum beta
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**Pildspalvveida pilnšļirces marķējums****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Zinbryta 150 mg injekcija
daclizumabum beta
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zinbryta 150 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē Zinbryta 150 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē daclizumabum beta

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

Papildus šai instrukcijai ārsts Jums izsniegs pacienta karti. Šī ir svarīga informācija par drošumu, kas Jums jāzina pirms Zinbryta lietošanas un ārstēšanas ar to laikā.

- Saglabājiet šo instrukciju un pacienta karti! Iespējams, ka vēlāk tās vajadzēs pārlasīt. Saglabājiet šo instrukciju un karti ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās Zinbryta devas ievadīšanas, jo blakusparādības var rasties arī pēc terapijas beigām.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zinbryta un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zinbryta lietošanas
3. Kā lietot Zinbryta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zinbryta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par Zinbryta injicēšanu

1. Kas ir Zinbryta un kādam nolūkam to lieto

Zinbryta aktīvā viela ir bēta daklizumabs. Šī veida zāles sauc par monoklonālām antivielām.

Kādam nolūkam Zinbryta lieto

Zinbryta lieto multiplās sklerozes (MS) recidivējošu formu ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav radusies atbildes reakcija, neraugoties uz ārstēšanu ar vismaz diviem MS ārstēšanas līdzekļiem, un kuriem nevar dot citus ārstēšanas līdzekļus.

MS gadījumā organisma imūnā sistēma izraisa iekaisumu, kas bojā centrālo nervu sistēmu (tajā skaitā galvas un muguras smadzeņu) aptverošo nervu aizsargapvalku (mielīnu). Šo mielīna zudumu sauc par demielinizāciju. Demielinizācija izraisa nervu darbības traucējumus.

Personām ar recidivējošu MS ir atkārtotas simptomu lēkmes (recidīvi), ko izraisa nervu darbības traucējumi. Šie simptomi katram pacientam var atšķirties, bet parasti tie ir, piemēram, apgrūtināta pārvietošanās, redzes un līdzsvara sajūtas traucējumi.

Kad recidīvs ir beidzies, simptomi var pilnībā izzust, bet laika gaitā daži veselības traucējumi recidīvu starplaikā var saglabāties un nelabvēlīgi ietekmēt ikdienas aktivitātes.

Kā Zinbryta darbojas

Zinbryta iedarbojas, pārtraucot organisma imūnās sistēmas izraisītos procesus, kas bojā galvas un muguras smadzenes. Tas var palīdzēt samazināt Jums esošo recidīvu skaitu un palēnināt MS izraisītās invaliditātes attīstību. Ārstēšana ar Zinbrytu var palīdzēt novērst slimības saasināšanos, lai gan tas neārstē multiplo sklerozi. Ārsts izlems, vai Zinbrytu ir pareizās zāles Jums.

2. Kas Jums jāzina pirms Zinbryta lietošanas

Nelietojiet Zinbrytu šādos gadījumos:

- ja Jums iepriekš ir bijusi smaga alerģiska reakcija pret jebkura veida daklizumabu vai kādu citu 6. punktā minēto šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zinbryta lietošanas konsultējieties ar ārstu šādos gadījumos:

- ja Jums papildus MS ir kādi citi autoimūni traucējumi;
- ja Jūs lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot jebkādas citas zāles un augu izcelsmes uztura bagātinātājus. Ārsts novērtēs, vai kādām Jūsu lietotajām zālēm vai uztura bagātinātājiem ir ar aknām saistītas blakusparādības un vai Zinbryta lietošanas laikā Jums jāturpina šo zāļu lietošana;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijusi **depresija**;
- ja Jums ir **nopietna infekcija**, piemēram, pneimonija;
- ja Jums bijusi **tuberkuloze** (sauc arī par TB) vai dzīvojat apvidū, kur TB infekcijas ir bieži sastopamas, Jums varētu būt lielāks TB risks. Pirms Zinbryta lietošanas uzsākšanas Jums var veikt pārbaudes, lai noskaidrotu, vai neslimojat ar TB, kā arī Jūs var kontrolēt ārstēšanas laikā.

Iespējamie aknu darbības traucējumi

Zinbrytu var izraisīt nopietnus aknu darbības traucējumus, kas var būt dzīvībai bīstami vai izraisīt nāvi. Nopietni aknu darbības traucējumi var rasties drīz pēc ārstēšanas ar Zinbrytu sākuma, jebkurā terapijas brīdī, kā arī vairākus mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas. Arī tad, ja Jums iepriekš nav bijuši aknu darbības traucējumi, ārsts nozīmēs asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbības rādītājus. Jums būs jāveic šādi izmeklējumi:

- **asins analīzes pirms terapijas uzsākšanas**, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību un noteiktu, vai Jums ir B un C hepatīts. Ja Jūsu asins analīžu rezultāti liecinās, ka Jums ir kādi aknu darbības traucējumi, ārsts lems, vai sākt Zinbryta lietošanu;
- **asins analīzes vismaz vienu reizi mēnesī** terapijas laikā, iespējami tuvāk brīdim pirms katras Zinbryta ievadīšanas reizes un biežāk, ja ārsts izlems, ka tas ir nepieciešams;
- analīzes **līdz pat 6 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas**. Blakusparādības var rasties arī pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt informāciju par nopietnām blakusparādībām 4. punktā).

Ļoti svarīgi ir regulāri nodot asins analīzes. Ja Jūs neveiksiet iepļānotās asins analīzes, ārsts var lemt par ārstēšanas ar Zinbrytu pārtraukšanu.

Jums izsniegs pacienta karti, kurā papildu informācija izskaidro pazīmes, kas jāņem vērā, lietojot Zinbrytu. Nēsājiet šo karti sev līdz ar ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc tās. Ja Jums tiek veiktas jebkādas medicīniskas procedūras, arī tādas, kas nav saistītas ar multiplās sklerozes ārstēšanu, parādiet pacienta karti ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja novērojat kādu no šādiem simptomiem:

- neizskaidrojama slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- pastiprināts nogurums;
- ēstgribas zudums;
- dzeltenīga āda vai acu baltumi;

- tumšs (tējas krāsas) urīns.

Šie simptomi var liecināt par aknu darbības traucējumiem. Ja Jums rodas aknu darbības traucējumi, multiplo sklerozī ārstējošais ārsts var pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Zinbrytu un nosūtīt Jūs uz konsultāciju pie aknu slimību speciālista (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Bērni un pusaudži

Zinbrytu **nedrīkst lietot** bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Dati par Zinbryta lietošanas drošumu un efektivitāti šajā vecuma grupā nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Zinbrytu ir maz pārbaudīta cilvēkiem, kas vecāki par 55 gadiem. Ja esat vecāks par 55 gadiem, ārsts vēl aizvien var Jums izrakstīt Zinbrytu.

Citas zāles un Zinbryta

Pastāstiet ārstam par visām zālēm un augu izcelsmes uztura bagātinātājiem, kurus lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Ārsts novērtēs, vai kādām Jūsu lietotajām zālēm vai uztura bagātinātājiem ir ar aknām saistītas blakusparādības un vai Zinbryta saņemšanas laikā Jums jāturpina šo zāļu lietošana.

Vakcinācija

Ja Jums jāveic vakcinācija, vispirms konsultējieties ar ārstu, jo Zinbrytu var ietekmēt vakcīnas iedarbību. Ir pierādīta sezonālās gripas vakcīnas (inaktivētas vakcīnas) efektivitāte, ja tā tiek ievadīta pacientiem, kas lieto Zinbrytu. Tomēr Zinbryta ietekme uz citām vakcīnām (dzīvām vakcīnām) nav zināma.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Tā kā dati par Zinbryta lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti, jāņem vērā risks bērnam un ieguvums mātei. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nav zināms, vai Zinbryta izdalās mātes pienā. Ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai Jums vajadzētu pārtraukt bērna barošanu ar krūti, vai arī pārtraukt Zinbryta lietošanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka Zinbrytu var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārsts paskaidros, vai Jūsu veselības stāvoklis ļauj Jums droši vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Zinbryta satur nelielu daudzumu nātrija

Katra Zinbryta deva satur 0,14 mmol nātrija. Būtībā tās ir nātriju nesaturošas, un tās var lietot cilvēki, kas ievēro zema nātrija satura diētu.

3. Kā lietot Zinbrytu

Zinbrytu Jums parakstīs MS ārstēšanā pieredzējis ārsts.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Ieteicamā deva

Zinbryta deva ir 150 mg vienu reizi mēnesī.

Lai to vieglāk atcerētos, mēģiniet veikt injekciju katru mēnesi vienā un tajā pašā dienā. Piemēram, veiciet injekciju katra mēneša pirmajā dienā.

Vienu reizi mēnesī, iespējami tuvāk brīdim pirms katras Zinbryta ievadīšanas reizes, un biežāk, ja ārsts izlems, ka tas ir nepieciešams, Jums vajadzēs nodot asins analīzes, lai pārbaudītu aknu darbības

rādītājus. Svarīgi ir neizlaist šīs asins analīzes. Mēģiniet katru mēnesi ieplānot šai procedūrai konkrētu dienu. Ja domājat, ka esat izlaidis asins analīžu nodošanu, sazinieties ar ārstu.

Patstāvīga injicēšana

Zinbryta injicē zem ādas (subkutāni) augšstilba, vēdera vai augšdelma aizmugures apvidū. Sīkāki norādījumi par Zinbryta injicēšanu ir sniegti 7. punktā “Norādījumi par Zinbryta injicēšanu”.

Ārsts vai medmāsa Jūs apmācīs, kā patstāvīgi ievadīt injekciju. Izlasiet un ievērojiet 7. punktā sniegtos norādījumus.

Ja Jums rodas grūtības lietot pilnšļirci/pildspalvveida pilnšļirci, lūdziet padomu ārstam vai medmācai, kas varēs Jums palīdzēt.

Cik ilgi lietot Zinbryta

Ārsts Jums pastāstīs, cik ilgi jāturpina lietot Zinbryta. Nemainiet nozīmēto lietošanas kārtību, izņemot gadījumus, kad to ir ieteicis ārsts.

Ja ārsts Jums ir lūdzis pārtraukt zāļu lietošanu, neatsāciet to lietošanu, ja ārsts to nelūdz darīt. Ja Jums nav MS atbildes reakcijas uz Zinbryta, ārsts var lemt par terapijas ar Zinbryta pārtraukšanu.

Ja esat lietojis Zinbryta vairāk nekā noteikts

Ja esat injicējis vairāk nekā parasto devu un Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, vai Jums rodas jautājumi, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Pacienti, kuri saņēma dubultu ieteicamo Zinbryta devu, nav novērotas papildu nopietnas blakusparādības.

Ja esat aizmirsis lietot Zinbryta

Zinbryta injicē reizi mēnesī. Lai atcerētos, ka jāveic injekcija, mēģiniet to veikt katru mēnesi vienā un tajā pašā dienā.

- Ja esat aizmirsis ievadīt devu un to konstatējat 2 nedēļu laikā kopš izlaistās devas, veiciet injekciju, tiklīdz tas ir iespējams. Pēc tam turpiniet zāļu lietošanu ierastajā režīmā, ievadot tās ierastajā injekcijas dienā.
- Ja tomēr ir pagājušas vairāk nekā 2 nedēļas kopš izlaistās devas, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu ierastajā dienā.

Jebkurā gadījumā neievadiet divas injekcijas, lai aizvietotu izlaisto devu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. **Nemēģiniet patstāvīgi ārstēt jebkādas blakusparādības**, bet nekavējoties sazinieties ar ārstu vai medmāsu. Iespējams, ka dažu blakusparādību dēļ ārstam ir uz laiku jāpārtrauc Jūsu ārstēšana un jālūdz Jūs konsultēties ar speciālistu.

Nopietnas blakusparādības

Aknu darbības traucējumi

(bieži - var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- neizskaidrojama slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- pastiprināts nogurums;
- ēstgribas zudums (anoreksija);
- dzeltenīga āda vai acu baltumi;
- tumšs (tējas krāsas) urīns.

(retāk — var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- smags aknu iekaisums, kas var būt dzīvībai bīstams vai izraisīt nāvi.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu. Šie simptomi var liecināt par nopietniem aknu darbības traucējumiem. Pacienta kartē ir pieejama sīkāka informācija par šīm blakusparādībām.

Ādas reakcijas

(bieži — var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- smagi, plaši izplatīti izsitumi.

Depresija

(retāk — var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neparasta skumju, bezcerības un mazvērtības sajūta;
- ātri radies aizkaitinājums un sarūgtinājums;
- nervozitāte, nemiers;
- domas par pašnāvību vai pašsavainošanos.

Plaušu infekcijas

(bieži — var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu infekcija (piemēram, pneimonija, bronhīts).

Mazs sarkano asins šūnu skaits (autoimūna hemolītiska anēmija)

(retāk — var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- bālums;
- pastiprināts nogurums;
- tumšs urīns;
- elpas trūkums;
- ādas vai acu baltumu dzelte.

Pastiprināts nogurums, tumšs urīns un ādas vai acu baltumu dzelte var liecināt par aknu darbības traucējumiem; skatīt iepriekš sadaļu par aknu darbības traucējumiem.

Resnās zarnas iekaisums (kolīts)

(bieži — var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja, kas nepāriet;
- sāpes vēderā;
- drudzis;
- asinis izkārnījumos.

Sāpes vēderā var liecināt par aknu darbības traucējumiem; skatīt iepriekš sadaļu par aknu darbības traucējumiem.

Zems noteiktu balto asins šūnu (sauktu par limfocītiem) līmenis:

Zinbryta var samazināt šo balto asins šūnu skaitu, tāpēc Jums reizi 3 mēnešos veiks asins analīzes.

Ja Jums rodas nopietnas blakusparādības, **nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Citas blakusparādības

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

(var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- elpceļu infekcijas, piemēram, klepus un saaukstēšanās (nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcijas);
- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs (nosaka asins analīzēs).

Bieži sastopamas blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- gripa;
- kakla iekaisums, tonsilīts (faringīts, laringīts);
- iesnas (rinīts);
- ādas izsitumi, tajā skaitā, ādas iekaisums, kairinājums, nieze vai lobīšanās, sausa āda (dermatīts, ekzēma, psoriāze);
- ādas infekcija (folikulīts, pinnes);
- samazināts balto asins šūnu skaits (nosaka asins analīzēs);
- paaugstināta ķermeņa temperatūra (drudzis);
- iekaisuši vai palielināti limfmezgli (limfadenopātija, limfadenīts);
- caureja;
- asins ainas rādītāju izmaiņas (anēmija), kuru dēļ varat just nespēku.

Retāk sastopamas blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- imūnās sistēmas traucējums, kas var ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Nemēģiniet patstāvīgi ārstēt jebkādas blakusparādības. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zinbryta

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “Der. līdz” un marķējuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

- Uzglabāt Zinbryta pilnšļirci/pildspalvveida pilnšļirci oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Atveriet iepakojumu tikai tad, kad Jums nepieciešama jauna pilnšļirce/pildspalvveida pilnšļirce.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
 - o Nesasaldēt. Izmetiet visus nejauši sasaldētos Zinbryta.
- Ja ledusskapis nav pieejams, Zinbryta pilnšļirces/pildspalvveida pilnšļirces var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) oriģinālajā iepakojumā līdz pat 30 dienām.
 - o Nodrošiniet, ka Zinbryta atrodas ārpus ledusskapja ne ilgāk par 30 dienām.
 - o Ja Zinbryta atrodas ārpus ledusskapja ilgāk par kopumā 30 dienām vai ja Jums nav precīzas informācijas, cik ilgi Zinbryta atrodas istabas temperatūrā, izmetiet pilnšļirci/pildspalvveida pilnšļirci (skatīt 7. punktu “Norādījumi par Zinbryta injicēšanu”).
- Pēc sasildīšanas līdz istabas temperatūrai nelieciet Zinbryta atpakaļ ledusskapī.

Papildu informācija

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt šādas izmaiņas:

- pilnšļirce/pildspalvveida pilnšļirce ir ieplaisājusi vai bojāta;
- šķīdums ir duļķains vai tajā redzamas sīkas daļiņas;
- šķīdums nav bezkrāsains vai gaiši dzeltens, bet citā krāsā;
- pildspalvveida pilnšļirce ir nokritusi vai ir acīmredzami bojāta.

Iznīcināšana

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zinbryta satur

Aktīvā viela ir bēta daklizumabs.

Katra pilnšļirce satur 150 mg bēta daklizumaba 1 ml šķīduma injekcijām.

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 150 mg bēta daklizumaba 1 ml šķīduma injekcijām.

Citas sastāvdaļas ir nātrijs sukcināts, dzintarskābe, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu "Zinbryta satur nelielu daudzumu nātrija").

Zinbryta ārējais izskats un iepakojums

Zinbryta ir bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, dzidrs vai opalescējošs šķidrums, kas iepildīts pilnšļircē/pildspalvveida pilnšļircē.

Iepakojuma lielumi: katrs iepakojums satur vienu stikla pilnšļirci/pildspalvveida pilnšļirci ar pievienotu adatu, kas ir sagatavota injicēšanai. Pieejams ir arī vairāku kastīšu iepakojums ar vienu pilnšļirci/pildspalvveida pilnšļirci katrā kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Biogen (Dānija) A/S

☎ +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH

☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

☎ +372 617 7410

Ελλάδα

Genesis Pharma SA

☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spānija 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

Malta

Pharma MT limited

☎ +356 213 37008/9

Nederland

Biogen Netherlands B. V.

☎ +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS

☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH

☎ +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o. o.

☎ +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica

Unipessoal, Lda

☎ +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.

☎ +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d. o. o.

☎ +386 1 511 02 90

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

7. Norādījumi par Zinbryta injicēšanu

Kā injicēt Zinbryta

Pirms uzsākat lietot Zinbryta un katru reizi, saņemot jaunu iepakojumu, izlasiet šos norādījumus. Iespējams, ka tajos ir pieejama jauna informācija. Šī informācija neaizstāj konsultācijas ar ārstu vai medmāsu par Jūsu veselības stāvokli vai ārstēšanu.

Piezīme:

- **pirms pirmās Zinbryta pilnšļirces izmantošanas** ārstam vai medmāsai jāparāda Jums vai Jūsu aprūpētājam, kā sagatavot Zinbryta pilnšļirci un veikt ar to injekciju.
- ▲ **Neizmantojiet** vairāk nekā vienu pilnšļirci mēnesī.
- Zinbryta pilnšļirce ir paredzēta zāļu injicēšanai tikai zem ādas (subkutāni).
- **Katru Zinbryta pilnšļirci var izmantot tikai vienu reizi. Nedodiet** savu Zinbryta pilnšļirci citiem.

Zinbryta injekcijai nepieciešamie piederumi

- Zinbryta pilnšļirce



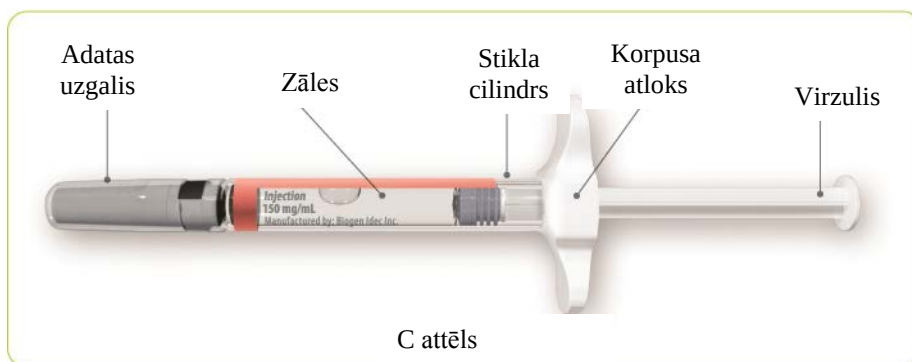
Papildu piederumi, kas nav iekļauti iepakojumā (skatīt B attēlu):

- spirta salvete;
- marles tampons;
- adhezīvs pārsējs vai plāksteris.

Norādījumus par izlietoto šļirci iznīcināšanu vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.



Zinbryta pilnšīrces daļas (skatīt C attēlu)



Zāles vairs nav reģistrētas

Sagatavošanās injekcijas veikšanai

Piezīme:

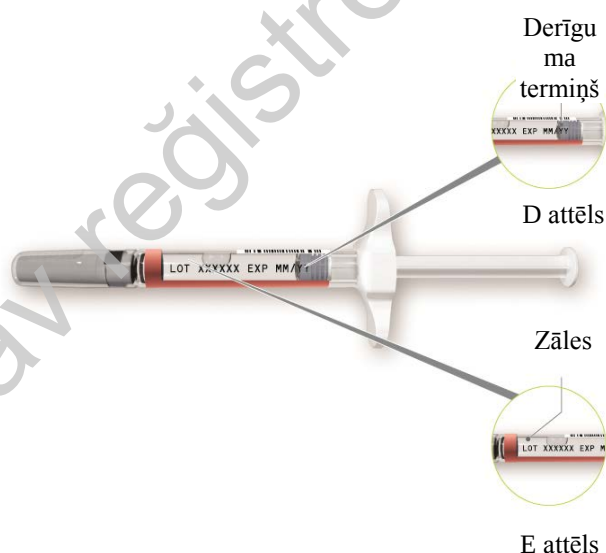
- **sagatavojoties injekcijas veikšanai, izņemiet šļirci no ledusskapja un ļaujiet tai sasilt līdz istabas temperatūrai. Tas ilgst aptuveni 30 minūtes.**
 - ▲ **Neizmantojiet** ārējus siltuma avotus, piemēram, karstu ūdeni, lai sasildītu Zinbryta pilnšļirci.
- Korpusa atloks ļauj labāk satvert šļirci, tāpēc to nedrīkst atvienot.

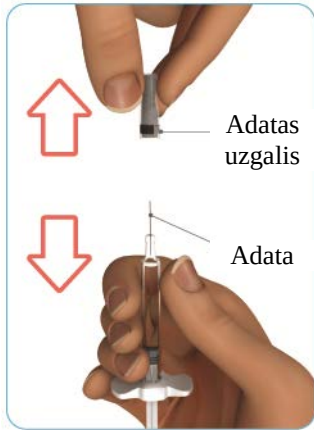
1. darbība. Sagatavojiet piederumus un nomazgājiet rokas.

- Procedūrai izmantojiet labi apgaismotu, tīru, līdzenu virsmu, piemēram, galdu. Sagatavojiet visus piederumus, kas Jums būs nepieciešami, lai ievadītu injekciju patstāvīgi vai arī lai to saņemtu.
- Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

2. darbība. Pārbaudiet Zinbryta pilnšļirci.

- Pārbaudiet uz Zinbryta pilnšļirces norādīto derīguma termiņu (skatīt D attēlu).
 - ▲ **Nelietojiet** Zinbryta pilnšļirci pēc derīguma termiņa beigām.
- Pārbaudiet, vai Zinbryta šķīdums ir bezkrāsains vai gaiši iedzeltens (skatīt E attēlu).
 - ▲ **Nelietojiet** Zinbryta pilnšļirci, ja šķīdums ir duļķains vai tajā ir redzamas peldošas daļiņas.
 - Iespējams, ka Zinbryta šķīdumā ir redzami gaisa burbuļi. Tas ir normāli, un burbuļi pirms injicēšanas nav jāizvada.



Injicēšana	
3. darbība. Izvēlieties injekcijas vietu un notīriet to.	
- Zinbryta pilnšļirce ir paredzēta tikai subkutānai injekcijai (injicēšanai zem ādas). - Injekcija, izmantojot Zinbryta pilnšļirci, jāveic vēdera, augšstilba vai augšdelma aizmugures apvidū (skatīt F attēlu). ▲ Injekciju nedrīkst veikt tiešā nabas tuvumā. ▲ Injekciju nedrīkst veikt ķermeņa vietās, kur ir ādas kairinājums, jutīgums, apsārtums, zilums, tetovējums, infekcija vai kur ir rētaudi. - Izvēlieties injekcijas vietu un noslaukiet ādu ar spirta salveti. - Pirms devas injicēšanas ļaujiet, lai injekcijas vieta nožūst gaisā. ▲ Pirms injekcijas veikšanas šai vietai nedrīkst pieskarties vai uzpūst elpu.	 F attēls
4. darbība. Stingri satverot, noņemiet adatas uzgali.	
- Ar vienu roku satveriet šļirces stikla cilindru. Pārliecinieties, vai roka neatspiežas uz korpusa atloka. Ar otru roku stingri satveriet adatas uzgali un noņemiet to no adatas (skatīt G attēlu). ▲ Lai nepieļautu adatas radītas traumas, noņemot adatas uzgali, ievērojiet piesardzību. ▲ Nepieskarieties adatai. ▲ Uzmanību! Nelieciet uzgali atpakaļ uz Zinbryta pilnšļirces. Pastāv iespējamība savainoties ar adatu.	 G attēls

5. darbība. Viegli saspiediet ādu injekcijas vietā.	
Ar īkšķi un rādītājpirkstu viegli saspiediet ādu ap notīrīto injekcijas vietu, izveidojot nelielu izliekumu (skatīt H attēlu).	 H attēls
6. darbība. Injicējiet zāles.	
- Turiet Zinbryta pilnšļirci 45–90° leņķī pret injekcijas vietu (skatīt I attēlu). Ātri ieduriet adatu taisnā virzienā visā tās garumā zem ādas (skatīt I attēlu). - Kad adata ir iedurta, atlaidiet ādu. ▲ Nevelciet virzuli atpakaļ.	 I attēls
- Lēnām spiediet virzuli līdz galam, līdz šļirce ir tukša (skatīt J attēlu). ▲ Neizvelciet Zinbryta pilnšļirci no injekcijas vietas, līdz virzulis nav nospiests līdz galam.	 J attēls

7. darbība. Izvelciet pilnšļirci no injekcijas vietas.	
- Izvelciet adatu taisnā virzienā no injekcijas vietas (skatīt K attēlu). ▲ Uzmanību! Nelieciet uzgali atpakaļ uz Zinbryta pilnšļirces. Pastāv iespējamība savainoties ar adatu. ▲ Neizmantojiet Zinbryta pilnšļirci atkārtoti.	 K attēls
Pēc injekcijas	
8. darbība. Izmantotās Zinbryta pilnšļirces iznīcināšana	
Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, kā pareizi iznīcināt izlietoto šļirci.	
9. darbība. Injekcijas vietas aprūpe	
Ja nepieciešams, uzklājiet uz injekcijas vietas marles tamponu, adhezīvu pārsēju vai plāksteri.	

Vispārīgi brīdinājumi

- ▲ **Neizmantojiet** Zinbryta pilnšļirci atkārtoti.
- ▲ **Nedodiet** savu Zinbryta pilnšļirci citiem.
- **Glabājiet Zinbryta pilnšļirci un citas zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.**

Uzglabāšana

- Zāles ieteicams uzglabāt ledusskapī kontrolētā 2° C – 8° C temperatūrā aizvērtā oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Ja nepieciešams, Zinbryta slēgtā oriģinālajā kartona kastītē var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz pat 30° C temperatūrā ne ilgāk kā 30 dienas.
- ▲ Ja Zinbryta pilnšļirce sasilst līdz istabas temperatūrai, to **nedrīkst** atkal ievietot ledusskapī.
- ▲ **Nedrīkst** sasaldēt vai pakļaut augstas temperatūras iedarbībai.

7. Norādījumi par Zinbryta injicēšanu

Uzmanību! Noņemiet uzgali tikai tad, kad esat sagatavojies veikt injekciju.

Pirms sākat lietot Zinbryta un katru reizi, saņemot jaunu iepakojumu, izlasiet šos norādījumus. Iespējams, ka tajos ir pieejama jauna informācija. Šī informācija neaizstāj konsultācijas ar ārstu vai medmāsu par Jūsu veselības stāvokli vai ārstēšanu.

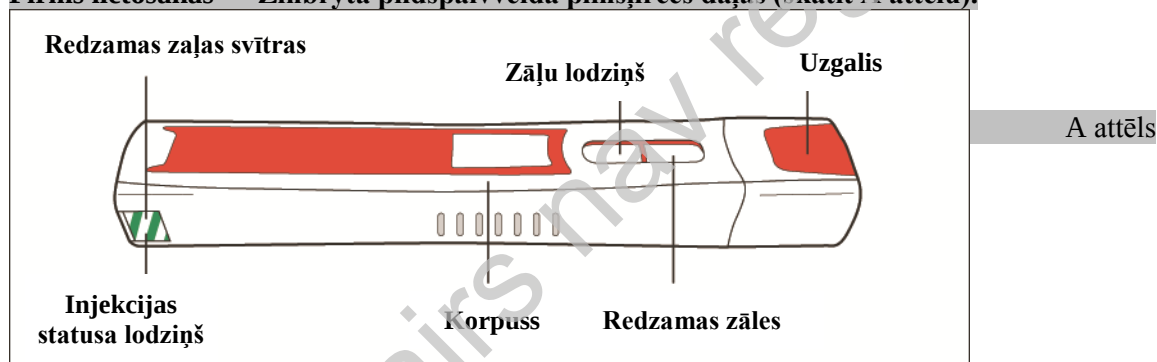
Piezīme:

- **pirms pirmās pildspalvveida pilnšļirces izmantošanas** ārstam vai medmāsai jāparāda Jums vai Jūsu aprūpētājam, kā sagatavot pildspalvveida pilnšļirci un veikt ar to injekciju.
- Pildspalvveida pilnšļirci ir paredzēts izmantot tikai zāļu injicēšanai zem ādas (subkutāni).
- Katru pildspalvveida pilnšļirci drīkst izmantot tikai vienu reizi.
- ▲ **Nedodiet** savu pildspalvveida pilnšļirci citiem, lai izvairītos no infekcijas nodošanas viņiem vai infekcijas iegūšanas no viņiem.
- ▲ **Neizmantojiet** vairāk par vienu 1 pildspalvveida pilnšļirci mēnesī.
- ▲ **Neizmantojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja tā ir nokritusi vai tai ir acīmredzami bojājumi.

Piederumi, kas nepieciešami, lai veiktu injekciju, izmantojot Zinbryta pildspalvveida pilnšļirci.

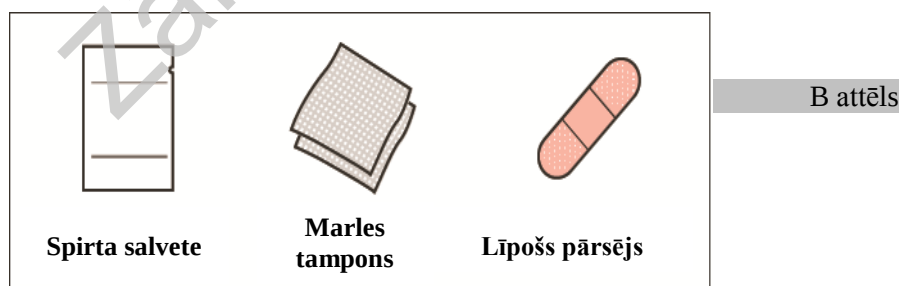
- 1 Zinbryta 150 mg pildspalvveida pilnšļirce (skatīt A attēlu)

Pirms lietošanas — Zinbryta pildspalvveida pilnšļirces daļas (skatīt A attēlu).



▲ **Uzmanību! Noņemiet uzgali tikai tad, kad esat sagatavojies veikt injekciju.** Ja uzgali noņemat, nelieciet to atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces. Ja uzgali uzliek atpakaļ, pilnšļirce var nobloķēties.

Papildu piederumi, kas nav iekļauti iepakojumā (skatīt B attēlu):



Sagatavošanās injekcijas veikšanai

1. darbība. Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ledusskapja

- a. Pildspalvveida pilnšļirci izņemiet no ledusskapī esošās kastītes 30 minūtes pirms injicēšanas, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai.

▲ **Neizmantojiet** ārējus siltuma avotus, piemēram, karstu ūdeni, lai sasildītu pildspalvveida pilnšļirci.

2. darbība. Sagatavojiet piederumus un nomazgājiet rokas

- a. Atrodiet labi apgaismotu vietu un tīru, līdzenu virsmu, piemēram, galdu, un sagatavojiet visus piederumus, kas būs nepieciešami, lai ievadītu injekciju patstāvīgi, vai arī lai to saņemtu.
- b. Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

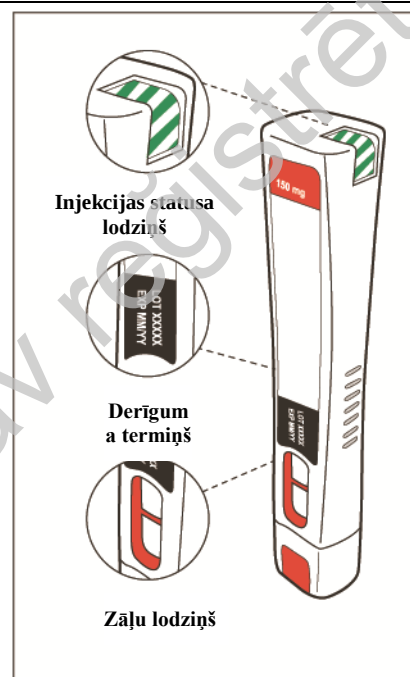
3. darbība. Pārbaudiet Zinbryta pildspalvveida pilnšļirci (C attēls)

- a. Apskatiet injekcijas statusa lodziņu. Jābūt redzamām svītrām zaļā krāsā.
- b. Pārbaudiet derīguma termiņu.
- c. Apskatiet zaļu lodziņu un pārliecinieties, vai Zinbryta šķīdums ir bezkrāsains vai gaiši dzeltens.

- ▲ **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja:
- injekcijas statusa lodziņā **nav redzamas svītras zaļā krāsā;**
 - **ir beidzies tās derīguma termiņš;**
 - **šķidrums ir duļķains, vai tajā peld sīkas daļiņas.**

Piezīme: iespējams, ka zaļu lodziņā ir redzami gaisa burbuļi. Tas ir normāli, un tie neietekmē Jums nepieciešamo devu.

- ▲ **Neizmantojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja tā ir **nokritusi vai tai ir acīmredzami bojājumi.**



C attēls

4. darbība. Izvēlieties injekcijas vietu un notīriet to

- a. Izvēlieties injekcijas vietu augšstilbā, vēderā vai augšdelma aizmugurē (skatīt iekrāsotās vietas D attēlā).
- Ja dažām injekcijas vietām ir grūti piekļūt, lūdziet palīdzību aprūpētājam, kas ir tam apmācīts.

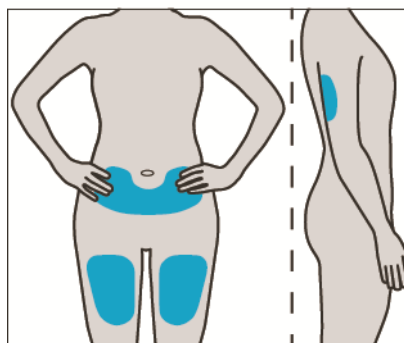
- ▲ Injekciju **nedrīkst** veikt ķermeņa vietās, kur ir ādas kairinājums, apsārtums, zilums, tetovējums, infekcija vai rētaudi.

- ▲ Injekciju **nedrīkst** veikt tieši nabas tuvumā.

- b. Noslaukiet ādu ar spirta salveti.

- ▲ **Piezīme:** pirms injekcijas veikšanas šai vietai **nedrīkst** pieskarties vai uzpūst elpu.

- c. Pirms Jums nepieciešamās devas injicēšanas ļaujiet, lai injekcijas vieta nožūst.



D attēls

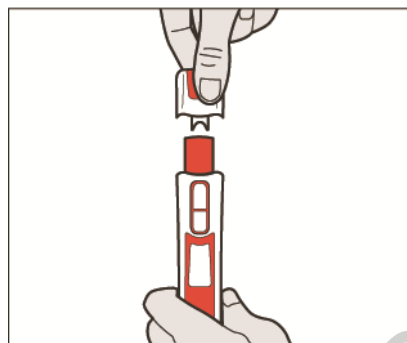
Injicēšana

5. darbība. Noņemiet Zinbryta pildspalvveida pilnšļirces uzgali

- a. Noņemiet pildspalvveida pilnšļirces uzgali un nolieciet to malā (skatīt E attēlu). Tagad pildspalvveida pilnšļirce ir sagatavota injekcijas veikšanai.

▲ **Brīdinājums! Nepieskarieties** adatas uzgalim, netīriet to un nedarbojieties ar to. Pastāv iespējamība savainoties ar adatu, vai pildspalvveida pilnšļirce var nobloķēties.

▲ **Nelieciet** uzgali atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces. Tādējādi pildspalvveida pilnšļirce var nobloķēties.



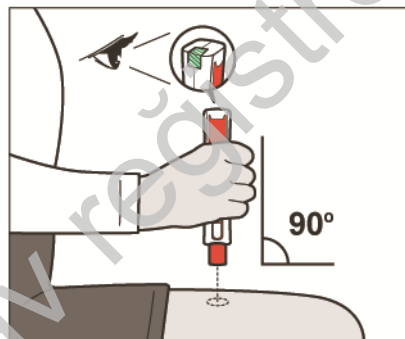
E attēls

6. darbība. Injicējiet zāles

- a. Turiet pildspalvveida pilnšļirci virs injekcijas vietas. Pārliecinieties, ka injekcijas statusa lodziņā ir redzamas zaļās svītras (skatīt F attēlu).

- Pildspalvveida pilnšļirce virs injekcijas vietas jātur 90° leņķī.

Piezīme: pildspalvveida pilnšļirci neatbalstiet pret injekcijas vietu, kamēr neesat sagatavojies veikt injekciju. Tādējādi pildspalvveida pilnšļirce var nejauši nobloķēties.



F attēls

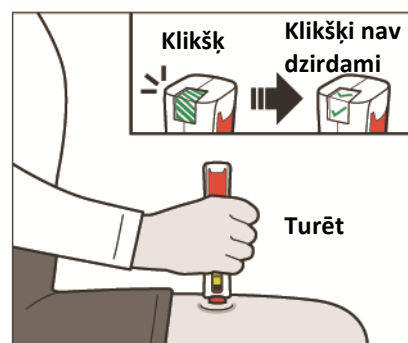
- b. Stingri iespiediet un turiet pildspalvveida pilnšļirci piespiestu injekcijas vietā. Dzirdēsiet, kā sāk atskanēt klikšķi. Tas nozīmē, ka zāles tiek injicētas (skatīt G attēlu).



G attēls

- c. Turpiniet turēt pildspalvveida pilnšļirci stingri piespiestu injekcijas vietā, līdz klikšķi vairs nav dzirdami (skatīt H attēlu).

▲ **Nenoņemiet** pildspalvveida pilnšļirci no injekcijas vietas, ja vēl ir dzirdami klikšķi un injekcijas statusa lodziņā nav redzamas atzīmes zaļā krāsā.



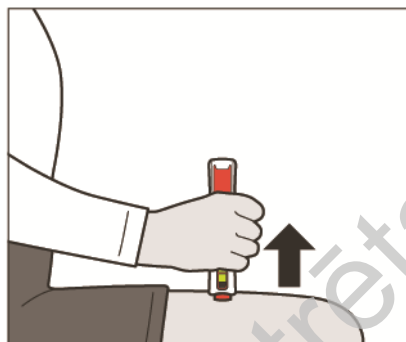
H attēls

⚠ Brīdinājums! Ja pēc injicēšanas mēģinājuma klikšķi nav dzirdami vai injekcijas statusa lodziņā nav redzamas atzīmes zaļā krāsā, pildspalvveida pilnšļirce, iespējams, ir nobloķējusies, un Jūs neesat saņēmis injekciju. Tādā gadījumā Jums jāsaazinās ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

7. darbība. Izvelciet Zinbryta pildspalvveida pilnšļirci no injekcijas vietas

a. Kad klikšķēšana beigusies, atvirziet pildspalvveida pilnšļirci no injekcijas vietas. Adata uzgalis izbīdīsies, lai nosegtu adatu, un nobloķēsies (skatīt I attēlu).

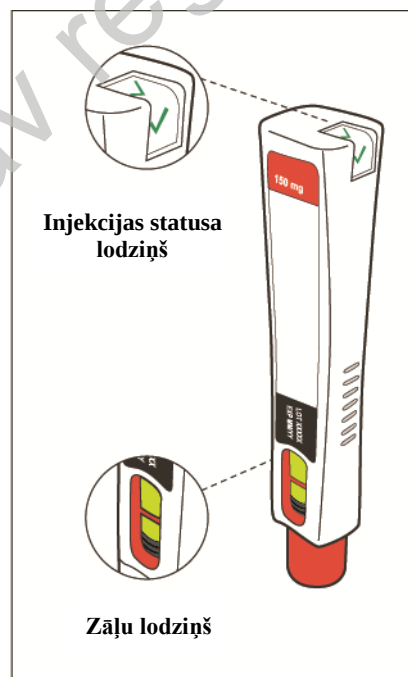
- Ja injekcijas vietā ir redzamas asinis, noslaukiet tās ar marles tamponu un uzklājiet līpošu pārsēju vai plāksteri.



I attēls

8. darbība. Pārbaudiet, lai pārliecinātos, vai ir ievadīta visa Zinbryta deva (skatīt J attēlu)

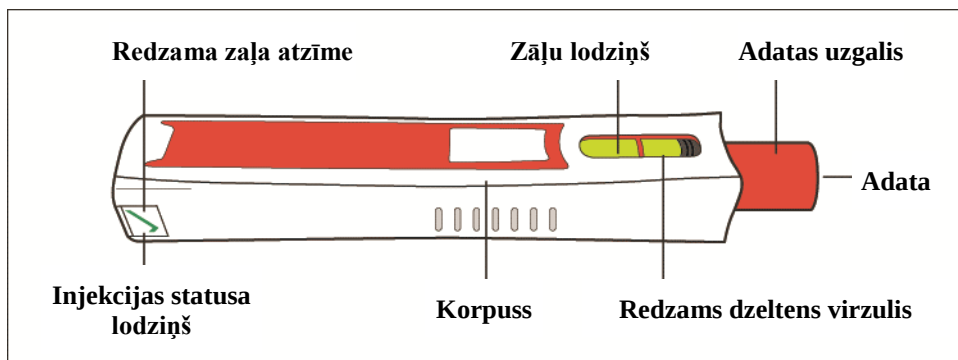
- a. Apskatiet injekcijas statusa lodziņu. Jābūt redzamām atzīmēm zaļā krāsā.
- b. Apskatiet zāļu lodziņu. Jābūt redzamam virzulim dzeltenā krāsā.



J attēls

Pēc injekcijas

Pēc lietošanas — Zinbryta pildspalvveida pilnšļirces daļas (skatīt K attēlu).



K attēls

Piezīme: pēc pildspalvveida pilnšļirces noņemšanas no injekcijas vietas adatas uzgalis nobloķēsies, lai pasargātu no savainošanās ar adatu. **Nelieciet uzgali atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces.**

9. darbība. Izlietoto Zinbryta pildspalvveida pilnšļirci iznīcināšana

- Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, kā pareizi iznīcināt izlietoto pildspalvveida pilnšļirci.
- Nelieciet uzgali atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces.**

10. darbība. Injekcijas vietas aprūpe

- Ja nepieciešams, uzklājiet uz injekcijas vietas marles tamponu, adhezīvu pārsēju vai plāksteri.

Uzglabāšana

- Zāles ieteicams uzglabāt ledusskapī kontrolētā 2° C – 8° C temperatūrā aizvērtā oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Ja nepieciešams, Zinbryta slēgtā oriģinālajā kartona kastītē var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz pat 30°C temperatūrā ne ilgāk kā 30 dienas.
- Nelieciet uzgali atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces.** Ja Zinbryta pildspalvveida pilnšļirce sasilst līdz istabas temperatūrai, to **nedrīkst** atkal ievietot ledusskapī.
- Nedrīkst** sasaldēt vai pakļaut augstas temperatūras iedarbībai.
- Glabājiet Zinbryta pildspalvveida pilnšļirci un citas zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.**

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Nemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par bēta daklizumaba PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Sarkoidoze

Kopumā klīniskajos pētījumos ziņots par divpadsmit sarkoidozes gadījumiem, ko apstiprinājuši veselības aprūpes speciālisti. Nevienā no šiem gadījumiem nav ziņots par riska faktoriem vai alternatīvu etioloģiju. Ir arī ticams darbības mehānisms, lai attīstītos sarkoidoze, ko izraisa bēta daklizumaba imūnmodulējošā iedarbība un bēta daklizumaba līdzdalība citu imūnsistēmas traucējumu mediētu epizožu izcelsmē. Cēloņsakarība starp bēta daklizumabu un sarkoidozi uzskatāma par iespējamu.

Kolīts

Šajā laika posmā saņemti ziņojumi par četriem jauniem, būtiskiem kolīta gadījumiem, ko apstiprinājuši veselības aprūpes speciālisti. Kopumā klīniskajos pētījumos novēroti 24 kolīta gadījumi. Ir ticams darbības mehānisms, lai attīstītos šāds kolīts, ko izraisa bēta daklizumaba imūnmodulējošās īpašības un bēta daklizumaba līdzdalība citu imūnsistēmas traucējumu mediētu epizožu izcelsmē. Cēloņsakarība starp bēta daklizumabu un kolītu ir iespējama. Zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts ir pārskatīts, to papildinot ar nevēlamu blakusparādību — sarkoidozi —, kuras biežums ir “retāk”, un nevēlamu blakusparādību — kolītu —, kuras biežums ir “bieži”.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par bēta daklizumabu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu bēta daklizumabu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.