

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zinbryta 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Zinbryta 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 150 mg daklizumab beta i 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Hver ferdigfylte penn inneholder en ferdigfylt sprøyte som inneholder 150 mg daklizumab beta i 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Daklizumab beta produseres i en mammalsk cellelinje (NS0) ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Fargeløs til svakt gul, klar til lett opaliserende væske med pH 6.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zinbryta er indisert til behandling av voksne pasienter med relapserende former av multippel sklerose (RMS) som har hatt utilstrekkelig respons på minst to sykdomsmodifiserende behandlinger og der all annen sykdomsmodifiserende behandling er kontraindisert eller ikke er egnet (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør startes opp av en lege med erfaring i behandling av multippel sklerose.

Dosering

Den anbefalte dosen av Zinbryta er 150 mg injisert subkutan én gang i måneden.

Hvis pasienten glemmer en dose og det er mindre enn 2 uker siden den skulle vært gitt, skal pasienten få beskjed om å injisere den glemte dosen umiddelbart, og deretter fortsette med den opprinnelige månedlige doseringsplanen.

Hvis pasienten glemmer en dose og det er over 2 uker siden den skulle vært gitt, skal pasienten hoppe over den glemte dosen, vente til den neste planlagte dosen, og deretter fortsette med den opprinnelige månedlige doseringsplanen.

Kun én dose skal administreres om gangen for å kompensere for en glemt dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

I kliniske studier med daklizumab beta var det begrenset eksponering hos pasienter over 55 år. Det er ikke fastslått om disse pasientene responderer annerledes enn yngre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Daklizumab beta er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Siden utskillelse via nyrene ikke er en primær eliminasjonsvei, anses ikke dosejusteringer å være nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Daklizumab beta er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Zinbryta er kontraindisert hos pasienter med eksisterende nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Zinbryta hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Zinbryta er til subkutan bruk.

Det anbefales at pasienter læres opp i riktig teknikk slik at de selv kan administrere subkutane injeksjoner ved bruk av den ferdigfylte sprøyten/ferdigfylte pennen. De vanlige stedene for subkutan injeksjon er låret, magen og baksiden av overarmen.

Zinbryta leveres med påsatt kanyle. Ferdigfylte sprøyter/Ferdigfylte penner inneholder kun én enkeltdose, og skal kastes etter bruk.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av legemidlet

Så snart Zinbryta er tatt ut av kjøleskapet bør det varmes opp til romtemperatur (20–30 °C) (ca. 30 minutter) før injeksjon. Eksterne varmekilder, f.eks. varmt vann, må ikke brukes til å varme opp Zinbryta.

Dette legemidlet skal ikke brukes hvis:

- sprøyten/pennen er sprukket eller ødelagt
- oppløsningen er uklar eller inneholder flytende partikler
- oppløsningen har en annen farge enn fargeløs til svakt gul
- pennen har falt ned eller har synlig skade.

4.3 Kontraindikasjoner

Zinbryta er kontraindisert hos pasienter med tidligere alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaksi eller anafylaktoide reaksjoner) overfor alle former av daklizumab eller overfor noen av hjelpestoffene i Zinbryta (se pkt. 6.1).

Eksisterende leversykdom eller nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Leverskade

På grunn av risiko for leverskade er det restriksjoner for bruk av Zinbryta (se pkt. 4.1).

Alvorlig leverskade, inkludert forhøyede verdier av transaminaser i serum og fatale tilfeller av autoimmun hepatitt og fulminant leversvikt, har forekommet hos pasienter som har fått behandling

med Zinbryta (se pkt. 4.8). Tilfeller oppsto tidlig etter behandlingsstart, hos pasienter som hadde fått gjentatte behandlingskurer samt flere måneder etter seponering.

Før oppstart av behandling med Zinbryta skal serumnivåene av transaminaser (ALAT og ASAT) og total bilirubin måles, og pasienter skal screenes for hepatitt B (HBV) og C (HCV). Oppstart av behandling anbefales ikke hos pasienter med ALAT eller ASAT ≥ 2 ganger øvre grense for normalområdet (ULN), og er kontraindisert hos pasienter med eksisterende nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). For pasienter som tester positivt for HBV- eller HCV-infeksjon, anbefales rådføring med en lege med erfaring i behandling av HBV eller HCV. Oppstart av behandling anbefales ikke hos pasienter med andre samtidige autoimmune tilstander enn multippel sklerose i anamnesen.

Pasientens serumnivåer av transaminaser og total bilirubin skal overvåkes minst månedlig og så tett som mulig opptil hver administrering, og hyppigere hvis klinisk indisert under behandling og i opptil 6 måneder etter siste dose av Zinbryta. Seponering av behandlingen anbefales hos pasienter som får ALAT eller ASAT > 3 ganger ULN uavhengig av bilirubinnivå.

Pasienter skal informeres om risikoen for leverskade, behovet for regelmessig overvåking og advares om tegn eller symptomer som tyder på leverdysfunksjon. Hvis en pasient utvikler kliniske tegn eller symptomer som tyder på leverdysfunksjon (f.eks. uforklarlig kvalme, oppkast, abdominalsmerter, fatigue, anoreksi eller gulsott og/eller mørk urin), anbefales det å måle transaminaseverdiene i serum umiddelbart, seponere behandlingen med Zinbryta etter behov, og henvise pasienten til en leverspesialist umiddelbart.

Seponering av behandlingen skal overveies dersom tilstrekkelig respons ikke er oppnådd eller pasienten ikke følger kravene til fastsatt oppfølgingsplan for testing av leverfunksjon.

Forsiktighet skal utvises ved bruk av legemidler med kjent hepatotoksisk potensial, inkludert reseptfrie legemidler og plantebaserte midler, samtidig med Zinbryta (se pkt. 4.5).

Se avsnittet «Veiledning for opplæring» nedenfor for informasjon om Legens veiledning for håndtering av hepatisk risiko og pasientkortet som er anbefalt for bruk sammen med dette legemidlet.

Veiledning for opplæring

Alle leger som har til hensikt å forskrive Zinbryta må være kjent med Legens veiledning for håndtering av hepatisk risiko for dette legemidlet.

Legen skal diskutere risikoen for leverskade med pasientene, og gi dem et pasientkort.

Pasientkortet gir informasjon om risikoen for alvorlig leverskade og mulige symptomer, slik at pasientene er klar over situasjonene der de skal kontakte helsepersonell i tide. I tillegg forklarer pasientkortet behovet for overvåking av leverfunksjon og gir pasienten opplæring i viktigheten av at de månedlige blodprøvene blir tatt.

Hudreaksjoner

Hudreaksjoner, enkelte alvorlige (f.eks. eksfoliativt utslett eller dermatitt, toksisk huderupsjon), er rapportert ved bruk av Zinbryta. Hudreaksjoner forsvant som regel med standardbehandling, inkludert behandling med topikale eller systemiske steroider. Hvis en pasient utvikler et diffust eller kraftig inflammatorisk utslett, kan henvisning til dermatolog og seponering av Zinbryta være nødvendig (se pkt. 4.8).

Depresjon

Zinbryta bør administreres med forsiktighet til pasienter med tidligere eller nåværende depressive lidelser. Pasienter som behandles med Zinbryta skal rådes til å rapportere alle symptomer på ny eller forverret depresjon og/eller selvmordstanker umiddelbart til forskrivende lege. Hvis en pasient utvikler alvorlig depresjon og/eller selvmordstanker, bør seponering av Zinbryta overveies (se pkt. 4.8).

Infeksjoner

Infeksjoner, i enkelte tilfeller alvorlige (f.eks. pneumoni og bronkitt), er rapportert ved bruk av Zinbryta. Hvis det utvikles en alvorlig infeksjon kan det være nødvendig å avbryte Zinbryta-behandlingen til infeksjonen forsvinner.

Tuberkuloseinfeksjon er rapportert hos pasienter som behandles med Zinbryta. Hos pasienter som har hatt tuberkulose eller som bor i områder der sykdommen er endemisk, bør screening for aktiv tuberkulose utføres før oppstart av behandlingen, og pasientene bør følges opp under behandling.

Hos pasienter med alvorlig, aktiv infeksjon bør det overveies å utsette oppstart av behandling med Zinbryta (se pkt. 4.8).

Zinbryta er ikke undersøkt hos pasienter med immunsviktsyndrom.

Autoimmun hemolytisk anemi

Hos pasienter som behandles med Zinbryta er det rapportert autoimmun hemolytisk anemi som opphørte ved standardbehandling og seponering av Zinbryta.

Hvis en pasient utvikler tegn eller symptomer på autoimmun hemolytisk anemi (f.eks. blekhet, fatigue, mørk urin, gulsott, kortpustethet), bør det overveies å henvise til spesialist og seponere Zinbryta (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale sykdommer

Kolitt er rapportert ved bruk av Zinbryta. Kolitt ble forbedret ved seponering av Zinbryta og standardbehandling. Det anbefales å henvise pasienter som utvikler symptomer på kolitt (f.eks. abdominalsmerter, feber, langvarig diaré) til spesialist (se pkt. 4.8).

Lymfopeni

Lymfopeni som ble observert i kliniske studier med Zinbryta var som regel mild til moderat ($\geq 0,5 \times 10^9/\text{liter}$). Vedvarende alvorlig lymfopeni ($< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$) ble ikke observert i kliniske studier med Zinbryta. Som et forsiktighetstiltak anbefales likevel overvåking av fullstendige blodcelletall hver 3. måned.

Risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) assosiert med behandling med Zinbryta er ikke fastslått.

Hjelpestoffer som bør tas i betraktning

Dette legemidlet inneholder 0,14 mmol natrium per dose. Det vil si at det er så godt som «natriumfritt», og kan brukes av pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det forventes ikke at Zinbryta metaboliseres av leverenzymmer eller elimineres via nyrene. Det foreligger begrenset mengde data på samtidig bruk av Zinbryta og legemidler for symptomatisk behandling ved MS.

Leverskade

Tilfeller av leverskade har forekommet hos pasienter som har brukt Zinbryta sammen med andre hepatotoksiske legemidler, selv om betydningen av disse legemidlene er usikker. Forsiktighet anbefales ved bruk av legemidler med kjent hepatotoksisk potensial, inkludert reseptfrie legemidler og plantebaserte midler, samtidig med Zinbryta (se pkt. 4.4).

Immunisering

Sikkerheten ved immunisering med levende virusvaksiner under behandling med Zinbryta er ikke undersøkt. Vaksinasjon med levende vaksiner er ikke tilrådelig ved behandling og i opptil 4 måneder etter seponering.

I en klinisk studie utviklet pasienter (n=90) på langvarig behandling med Zinbryta tilstrekkelig immunrespons på en inaktivert trivalent sesongrelatert influensavaksine. Styrken av immunresponsen på den sesongrelaterte influensavaksinen og andelen pasienter med serokonvertering og serobeskyttelse var i overensstemmelse med det som er observert i populasjoner med friske frivillige. Pasienter på Zinbryta kan få ikke-levende vaksiner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av Zinbryta hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Zinbryta skal kun brukes under graviditet hvis mulige fordeler oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming

Tilgjengelige toksikologiske data fra diegivende cynomolgusaper har vist utskillelse av daklizumab beta i melk (for detaljer se pkt. 5.3). Det er ukjent om Zinbryta blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Selv om humant IgG blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, tyder publiserte data på at antistoffer i morsmelk ikke går inn i sirkulasjonen til nyfødte og spedbarn i betydelige mengder. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Hvis en kvinne ønsker å amme under behandling med Zinbryta, bør fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for kvinnen tas i betraktning.

Fertilitet

Det ble ikke vist noen effekt på fertiliteten til hann- eller hunndyr vurdert ut fra fertilitetsindekser i dyrestudier (se pkt. 5.3). Det finnes ingen data på effekten av Zinbryta på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zinbryta har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I den placebokontrollerte studien (SELECT-studien) fikk 417 pasienter Zinbryta (150 mg, n=208; 300 mg, n=209; hver 4. uke) i opptil 1 år. I studien med aktiv kontroll (DECIDE-studien) fikk 919 pasienter Zinbryta (150 mg, hver 4. uke) og 922 pasienter interferon beta-1a intramuskulært (30 mikrogram ukentlig) i minst 2 år og opptil 3 år.

De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering hos pasienter som fikk behandling med Zinbryta var hepatiske reaksjoner, inkludert forhøyede verdier av serumtransaminaser (5 %) og hudreaksjoner (4 %) (se pkt. 4.4).

De vanligste bivirkningene som ble rapportert for Zinbryta var utslett, økt alaninaminotransferase (ALAT), depresjon, nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon, influensa, orofaryngeal smerte og lymfadenopati.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkningene er presentert som MedDRAs foretrukne termer i henhold til MedDRAs organklasser etter frekvens og forekomst. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Forekomsten av bivirkningene er angitt i henhold til følgende kategorier:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

- Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
- Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
- Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
- Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Tabell 1: Bivirkninger rapportert for Zinbryta 150 mg

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon†	Svært vanlige
	Nasofaryngitt†	Svært vanlige
	Pneumoni	Vanlige
	Luftveisinfeksjon	Vanlige
	Bronkitt	Vanlige
	Virusinfeksjon	Vanlige
	Influenza†	Vanlige
	Laryngitt	Vanlige
	Tonsillitt†	Vanlige
	Faryngitt	Vanlige
	Follikulitt	Vanlige
	Rhinitt*	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfadenopati†	Vanlige
	Lymfadenitt	Vanlige
	Anemi*	Vanlige
	Autoimmun hemolytisk anemi	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Sarkoidose	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Depresjon*	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Orofaryngeal smerte†	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Vanlige
	Kolitt	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Dermatitt	Vanlige
	Allergisk dermatitt	Vanlige
	Eksem†	Vanlige
	Psoriasis	Vanlige
	Seboréisk dermatitt†	Vanlige
	Hudeksfoliasjon	Vanlige
	Utslett*†	Vanlige
	Makulopapulært utslett	Vanlige
	Akne†	Vanlige
	Erytem	Vanlige
	Pruritus	Vanlige
	Tørr hud	Vanlige
	Eksfoliativt utslett	Mindre vanlige
	Toksisk hudutbrudd	Mindre vanlige
	Nummulært eksem	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi*	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Økte transaminaser	Svært vanlige
	Autoimmun hepatitt	Mindre vanlige
	Fulminant hepatitt	Ikke kjent

Undersøkelser	Unormale verdier i leverfunksjonstester	Svært vanlige
	Redusert lymfocytall	Vanlige

*Observert med ≥ 2 % høyere forekomst enn placebo

†Observert med ≥ 2 % høyere forekomst enn interferon beta-1a (intramuskulært)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Leverskade

Alvorlig leverskade, inkludert fatale tilfeller av autoimmun hepatitt og fulminant leversvikt, har forekommet hos pasienter som har fått behandling med Zinbryta. Alvorlige bivirkninger, inkludert autoimmun hepatitt, hepatitt og gulsott, ble observert hos 1,7 % av pasientene i kliniske studier.

I kliniske studier forekom forhøyede verdier av serumtransaminaser når som helst under behandling og opptil 6 måneder etter den siste dosen av Zinbryta. De fleste pasientene hadde lett forhøyede verdier som var under eller opptil 3 ganger ULN og forsvant spontant. I kliniske studier ble en økt forekomst av forhøyet ALAT eller ASAT rapportert hyppigere hos Zinbryta-behandlede pasienter sammenlignet med placebo eller interferon beta-1a (intramuskulært). Forekomsten av seponering grunnet legemiddelrelatert leversykdom var 5 % hos pasienter som fikk behandling med Zinbryta og 4 % hos pasienter som fikk interferon beta-1a (intramuskulært).

Tabell 2. Kumulativ forekomst av maksimal ALAT- eller ASAT-økning (basert på laboratoriedata) observert i kliniske studier

	Daklizumab 150 mg (N=1943)	Interferon beta-1a (N=922)	Placebo (N=204)
Total eksponering (pasientår)	7011	1884	210
$\geq 3 \times \text{ULN}$	13,6 %	8,5 %	3,4 %
$> 5 \times \text{ULN}$	9,0 %	3,4 %	0,5 %
$> 10 \times \text{ULN}$	4,3 %	1,3 %	0,0 %
$> 20 \times \text{ULN}$	1,4 %	0,4 %	0,0 %
ASAT eller ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ OG total bilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$	0,77 %	0,1 %	0,5 %

Hudreaksjoner

I kliniske studier økte Zinbryta forekomsten av hudreaksjoner [18 % versus 13 % (placebo); 37 % versus 19 % (interferon beta-1a (intramuskulært))] og alvorlige hudreaksjoner [< 1 % versus 0 % (placebo); 2 % versus < 1 % (interferon beta-1a (intramuskulært))] sammenlignet med placebo og interferon beta-1a (intramuskulært).

De vanligste hudreaksjonene var utslett, dermatitt og eksem. De fleste pasientene hadde hudreaksjoner av mild eller moderat alvorlighetsgrad. Seponering grunnet hudreaksjoner var 4 % hos pasienter som fikk behandling med Zinbryta.

Depresjon

I kliniske studier økte Zinbryta forekomsten av depresjon [5 % versus 1 % (placebo); 8 % versus 6 % (interferon beta-1a (intramuskulært))]; forekomsten av alvorlig depresjon var < 1 % med Zinbryta.

Infeksjoner

I kliniske studier økte Zinbryta forekomsten av infeksjoner [50 % versus 44 % (placebo) og 65 % versus 57 % (interferon beta-1a (intramuskulært))] og alvorlige infeksjoner [3 % versus 0 % (placebo); 4 % versus 2 % (interferon beta-1a (intramuskulært))] sammenlignet med placebo og interferon beta-1a (intramuskulært). De vanligste infeksjonstypene var øvre luftveisinfeksjoner og virusinfeksjoner. Median varighet var omtrent den samme for behandlingsgruppene. Frekvensen av infeksjoner og alvorlige infeksjoner økte ikke over tid. De fleste pasientene med infeksjoner fortsatte med Zinbryta-behandling. Seponering av Zinbryta grunnet infeksjoner var < 1 %.

Autoimmun hemolytisk anemi

Autoimmun hemolytisk anemi ble rapportert hos < 1 % av pasienter som fikk behandling med Zinbryta i kliniske studier.

Gastrointestinale sykdommer

En økt forekomst av alvorlig kolitt (< 1 %) ble rapportert hos pasienter som fikk behandling med Zinbryta i kliniske studier.

Lymfadenopati

I kliniske studier økte Zinbryta forekomsten av lymfadenopati, og symptomene oppsto gjennom hele behandlingsperioden. Seponering grunnet lymfadenopati var < 1 % hos Zinbryta-behandlede pasienter. De fleste pasientene med lymfadenopati fortsatte behandlingen med Zinbryta, og de fleste tilfellene forsvant innen 3 måneder.

Immunogenisitet

I DECIDE-studien (se pkt. 5.1) ble pasientene testet for antistoffer mot legemidlet (daklizumab beta) ved uke 4 og deretter omtrent hver 3. måned. Antistoffer mot legemidlet og nøytraliserende antistoffer som oppsto under behandling ble observert hos henholdsvis 19 % (175/913) og 8 % (71/913) av studiepasientene. De fleste antistoffresponsene mot legemidlet som oppsto under behandling var forbigående (12 % [110/913]) og den gjenværende mindre andelen (7 % (65/913)) var vedvarende. Blant de evaluerbare pasientene var de fleste nøytraliserende antistoffresponsene som oppsto under behandling forbigående (6 % (56 av 913)), og 2 % av pasientene (15 av 913) hadde vedvarende responser. Antistoffresponser mot legemidlet og nøytraliserende antistoffresponser som oppsto under behandling forekom hovedsakelig i det første behandlingsåret, og frekvensen avtok ved fortsatt behandling med Zinbryta.

Hos pasienter med nøytraliserende antistoffer økte clearance av daklizumab beta i gjennomsnitt med 19 % (se pkt. 5.2). Det var ingen åpenbar sammenheng mellom utvikling av antistoffer mot legemidlet eller nøytraliserende antistoffer og klinisk respons, bivirkninger eller den farmakodynamiske profilen til daklizumab beta.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**.

4.9 Overdosering

Rapportert erfaring med overdosering er begrenset. Sikkerhet ved doser over 300 mg administrert subkutant og 400 mg intravenøst er ikke evaluert. Doser opp til dette nivået ble godt tolerert uten holdepunkter for akutt toksisitet. Mulige bivirkninger over dette nivået forventes å være i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen til daklizumab beta hos MS-pasienter.

Behandling

Ved overdosering kan pasienter ha behov for legehjelp, og relevant støttende behandling skal gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressiver, interleukinhemmere, ATC-kode: L04A C01

Virkningsmekanisme

Daklizumab beta er et humanisert monoklonalt IgG1-antistoff som bindes til CD25 (IL-2R α) og forhindrer IL-2-binding til CD25. Daklizumab beta modulerer signalene av IL-2 ved å blokkere signaloverføring via CD25-avhengige, høyaffinitets IL-2-reseptorer, noe som fører til at høyere nivåer av IL-2 er tilgjengelig for signaloverføring via IL-2-reseptoren med middels affinitet. Viktige effekter av denne moduleringen av IL-2-signalveien som har mulig tilknytning til de terapeutiske effektene av daklizumab beta ved MS, omfatter selektiv antagonisme av aktiverte T-celleresponser og ekspansjon av immunregulerende CD56^{bright} naturlige dreperceller (NK-celler), som er vist å selektivt redusere aktiverte T-celler. Sammen antas det at disse immunmodulerende effektene av daklizumab beta reduserer CNS-patologi ved MS, og dermed reduserer forekomsten av anfall og progresjon av funksjonsnedsettelse.

Farmakodynamiske effekter

I kliniske studier stemte de farmakodynamiske effektene av Zinbryta 150 mg administrert subkutant hver 4. uke overens med modulering av IL-2-signaloverføring. Dette ble vist i form av en rask og vedvarende metning av målreseptorene CD25 på sirkulerende T-celler og en vedvarende ca. 2 gangers økning i serumkonsentrasjonen av IL-2. I tillegg ble det observert en økning i CD56^{bright} NK-celler og en reduksjon i regulatoriske T-celler (definert som CD4⁺CD127^{low}FoxP3⁺ T-celler) i løpet av 2 uker etter den første dosen, med en vedvarende 5 gangers økning i CD56^{bright} NK-celler i forhold til baseline og en ca. 60 % reduksjon i regulatoriske T-celler i behandlingsfasen, som gikk tilbake til baselinenivåer ca. 20–24 uker etter den siste dosen. Under Zinbryta-behandling forble gjennomsnittlige celletall for de største undergruppene av immunceller (T-, B- og NK-celler) innenfor normalområdet. Totale verdier av lymfocytter, T- og B-celler avtok i gjennomsnitt $\leq 10\%$ fra baseline i løpet av det første behandlingsåret. Totalt antall lymfocytter gikk tilbake til baselinenivåer ca. 8–12 uker etter siste dose av Zinbryta (150 mg). Totale lymfocytall på $< 0,8 \times 10^9$ celler/liter ((Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) grad 2, minst én måling) forekom hos 4 % av pasientene som fikk placebo og 5 % av pasientene som fikk behandling med Zinbryta i SELECT-studien, og hos 9 % av pasientene som fikk behandling med interferon beta-1a (intramuskulært) og 8 % av pasientene som fikk Zinbryta i DECIDE-studien. Totalt antall NK-celler økte ca. 1,5 ganger som følge av endringen i CD56^{bright} NK-celler.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Zinbryta ble vist i to studier (SELECT og DECIDE) hos pasienter med relapserende former av multippel sklerose (RMS). SELECT-studien var dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert, med enten Zinbryta 150 mg (n=208) eller 300 mg (n=209) versus placebo (n=204) hver 4. uke i 52 uker. DECIDE-studien var dobbeltblindet, randomisert, parallellgruppe, med aktiv kontroll, med Zinbryta 150 mg hver 4. uke (n=919) versus interferon beta-1a (intramuskulært) 30 mikrogram ukentlig (n=922) i minst 2 til maksimalt 3 år (96–144 uker). Studiedesign og egenskaper ved baseline er presentert i tabell 3.

Tabell 3: Studiedesign og karakteristika ved baseline for SELECT-studien og DECIDE-studien

Studiens navn	SELECT	DECIDE
Studiedesign		
Behandling	52 uker	96-144 uker
Sykdomshistorie	Pasienter med relapserende former av multipel sklerose (RMS), minst 1 attack (klinisk og/eller MR) i året før randomisering, og en EDSS-score på 0-5,0. For DECIDE var minst 2 attack (hvorav ett var et klinisk attack) i løpet av de 3 siste årene også et krav.	
Karakteristika ved baseline		
Gjennomsnittsalder (år)	35,7	36,3
Gjennomsnittlig sykdomsvarighet (år)	4,1	4,2
Gjennomsnittlig antall attack de 12 siste månedene før studien	1,4	1,6
Median EDSS-score	2,5	2,0
Prosentandel med EDSS ≥3,5	36 %	30 %
Prosentandel med ≥ 1 Gd-ladende lesjon (gjennomsnitt)	44 % (1,8)	46 % (2,1)
Prosentandel med ≥ 2 attack i året før studien	31 %	46 %
Prosentandel som tidligere hadde fått sykdomsmodifiserende behandling (DMT) (%)	20 %	41 %

Resultater for SELECT-studien er vist i tabell 4. Ved behandling med Zinbryta 150 mg hver 4. uke versus placebo ble den årlige anfallsfrekvensen og risikoen for attack signifikant redusert sammenlignet med placebo. I tillegg var det en statistisk signifikant effekt på funksjonsnedsettelse bekreftet etter 24 uker hos Zinbryta-behandlede pasienter, med en hasardratio på 0,24 (95 % KI: 0,09, 0,63). Dosen på 300 mg ga ingen ytterligere fordeler enn dosen på 150 mg.

Tabell 4: Kliniske resultater og MR-resultater fra SELECT-studien (ved 52 uker)

	Placebo	Zinbryta 150 mg	p-verdi
Kliniske endepunkter			
Antall pasienter	196	201	
Årlig anfallsfrekvens	0,458	0,211	
Relativ risiko [95 % KI]		0,461 [0,318, 0,668]	p<0,0001
Prosentandel av pasienter uten attack	64 %	81 %	
Hasardratio* [95 % KI]		0,45 [0,30, 0,67]	p<0,0001
Prosentandel med progresjon av funksjonsnedsettelse bekreftet etter 24 uker	11 %	2,6 %	
Hasardratio [95 % KI]		0,24 [0,09, 0,63]	p=0,0037
Prosentandel med progresjon av funksjonsnedsettelse bekreftet etter 12 uker	13 %	6 %	
Hasardratio [95 % KI]		0,43 [0,21, 0,88]	p=0,0211
Gjennomsnittlig endring på Multiple Sclerosis Impact Scale-29 (MSIS-29 fysisk score)	Forverring med 3,0 poeng	Forbedring med 1,0 poeng	p=0,0008
MR-endepunkter[#]			
Gjennomsnittlig antall nye eller nylig forstørrede T2 hyperintense lesjoner	8,13	2,4	
Ratio gjennomsnittlig antall lesjoner [95 % KI]		0,30 [0,22, 0,40]	p<0,0001
Gjennomsnittlig antall nye T1 Gd-ladende lesjoner mellom 8 og 24 uker (ved månedlig MR-skanning)	4,79	1,46	
Ratio gjennomsnittlig antall lesjoner [95 % KI]		0,31 [0,20, 0,48]	p<0,0001

*Hasardratio for anfallsrisikoen

[#]Ved MR-analyser ble det brukt evaluerbare datasett for hvert endepunkt. For T1 Gd-ladende lesjoner var data hentet fra populasjonen med månedlig MR-skanning.

Tabell 5 og figur 1–2 viser resultatene for DECIDE-studien. Zinbryta reduserte årlig anfallsfrekvens og risikoen for attack signifikant sammenlignet med pasienter som ble behandlet med interferon beta-1a (intramuskulært). I tillegg var det en statistisk signifikant effekt på funksjonsnedsettelse bekreftet etter 24 uker hos Zinbryta-behandlede pasienter, med en hasardratio på 0,73 (95 % KI: 0,55, 0,98). Ved uke 96 ble det vist at Zinbryta ga en statistisk signifikant reduksjon av antall nye eller nylig forstørrede T2 hyperintense lesjoner, antall nye T1 Gd-ladende lesjoner og gjennomsnittlig antall nye T1 hypointense lesjoner. I tillegg reduserte Zinbryta klinisk betydningsfull forverring av den pasientrapporterte fysiske virkningen av MS (forverring på $\geq 7,5$ poeng fra baseline til uke 96 i MSIS-29 fysisk score) sammenlignet med interferon beta-1a (intramuskulært).

Tabell 5: Kliniske resultater og MR-resultater fra DECIDE-studien (96-144 uker) (Verdiene viser til resultater ved 96 uker, med mindre annet er angitt.)

	Interferon beta-1a (intramuskulært) 30 mikrogram	Zinbryta 150 mg	p-verdi
Kliniske endepunkter			
Antall pasienter	922	919	
Årlig anfallsfrekvens*	0,393	0,216	
Relativ risiko* [95 % KI]		0,550 [0,469, 0,645]	p<0,0001
Prosentandel av pasienter uten attack	59 %	73 %	
Hasardratio# * [95 % KI]		0,59 [0,50, 0,69]	p<0,0001
Prosentandel med progresjon av funksjonsnedsettelse bekreftet etter 24 uker	12 %	9 %	
Hasardratio* [95 % KI]		0,73 [0,55, 0,98]	p=0,03
Prosentandel med progresjon av funksjonsnedsettelse bekreftet etter 12 uker	14 %	12 %	
Hasardratio* [95 % KI]		0,84 [0,66, 1,07]	p=0,16
Prosentandel pasienter med klinisk signifikant forverring i MSIS-29 fysisk score (≥ 7,5 poeng)	23 %	19 %	
Oddsratio [95 % KI]		0,76 [0,60, 0,95]	p=0,018
MR-endepunkter†			
Gjennomsnittlig antall nye eller nylig forstørrede T2 hyperintense lesjoner	9,44	4,31	
Ratio gjennomsnittlig antall lesjoner [95 % KI]		0,46 [0,39, 0,53]	p<0,0001
Gjennomsnittlig antall nye T1 Gd-ladende lesjoner	1,0	0,4	
Oddsratio [95 % KI]		0,25 [0,20, 0,32]	p<0,0001
Gjennomsnittlig antall nye T1 hypointense lesjoner	4,43	2,13	
Ratio gjennomsnittlig antall lesjoner [95 % KI]		0,48 [0,42, 0,55]	p<0,0001

* Frekvenser og risikoreduksjoner/endepunkter er beregnet i behandlingsperioden opptil 144 uker.

Hasardratio for anfallsrisikoen.

† Ved MR-analyser ble det brukt evaluerbare datasett for hvert MR-endepunkt.

Analyser av undergrupper i SELECT- og DECIDE-studiene viste en konsistent effekt av Zinbryta sammenlignet med placebo og interferon beta-1a (intramuskulært) på tvers av undergrupper definert ved demografiske egenskaper og sykdomskarakteristika for MS. I analyser av undergrupper i DECIDE-studien ble det observert en statistisk signifikant reduksjon i årlig anfallsfrekvens og antall nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner på tvers av undergruppene (kjønn, alder, tidligere sykdomsmodifiserende behandling mot MS og nivå av sykdomsaktivitet), sammenlignet med interferon beta-1a (intramuskulært).

Selv om effekten på progresjon av funksjonsnedsettelse hovedsakelig ble sett hos pasienter med EDSS < 3,5 ved baseline, ble det vist holdepunkter for effekt hos pasienter med relapserende sekundær progressiv MS (SPMS), definert ved EDSS $\geq$ 3,5 ved baseline og minst ett av følgende tre kriterier: bekreftet forverring av EDSS etter 24 uker, eller $\geq$ 20 % nedgang i «Timed 25-foot Walk» (T25FW) eller $\geq$ 20 % nedgang i «9-Hole Peg Test» (9-HPT).

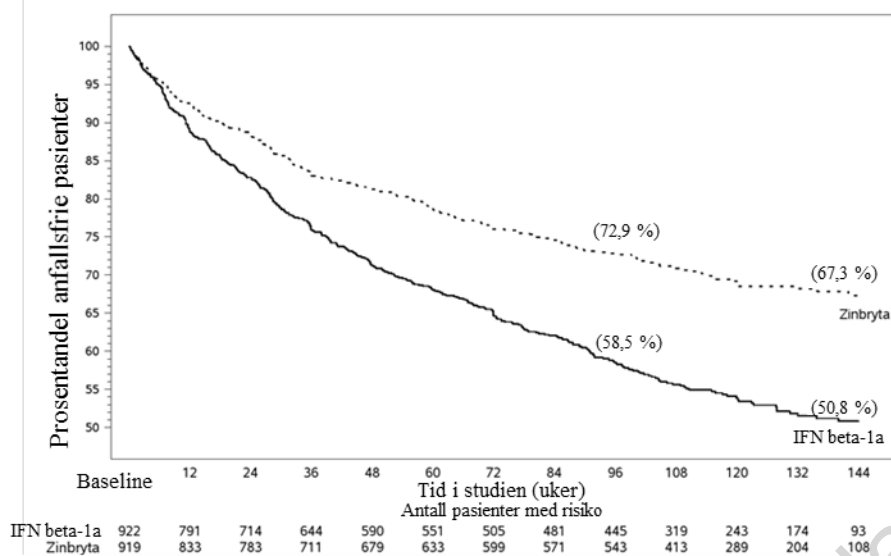
Effekt hos pasienter med svært aktiv sykdom

Svært aktiv sykdom ble definert som følger:

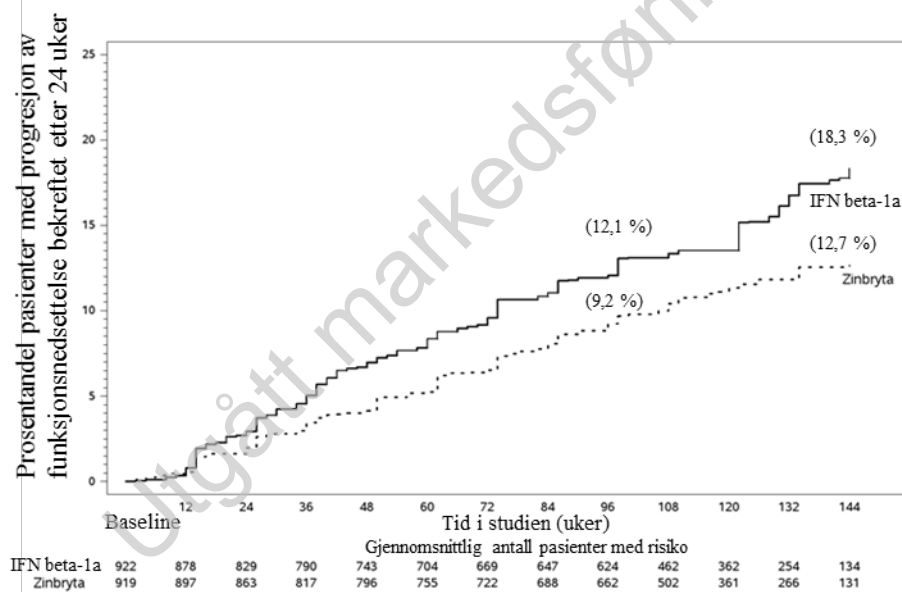
- Pasienter med 2 eller flere angrep på 1 år, og med 1 eller flere Gd-ladende lesjoner vist ved MR av hjernen, eller
- Pasienter som ikke responderte på et fullstendig og adekvat regime (minst 1 år) med tidligere sykdomsmodifiserende behandling, med minst 1 angrep i året før behandling og minst 9 T2 hyperintense lesjoner vist ved MR av kraniet eller minst 1 Gd-ladende lesjon eller pasienter som hadde en uendret eller økt anfallsfrekvens i det siste året sammenlignet med de foregående 2 årene.

Kliniske data fra DECIDE-studien viste konsistente behandlingseffekter i undergruppen med svært aktiv sykdom. Sammenlignet med interferon beta-1a intramuskulært (n=440) førte behandling med Zinbryta (n=404) til reduksjon i årlig anfallsfrekvens (relativ risiko 0,52 (95 % KI: 0,42, 0,64), $p < 0,0001$), antall nye eller nylig forstørrede T2 hyperintense lesjoner (ratio for gjennomsnittlig antall lesjoner 0,46 (95 % KI: 0,37, 0,57), $p < 0,0001$) og progresjon av funksjonsnedsettelse bekreftet etter 24 uker (hasardratio 0,60 (95 % KI: 0,40, 0,89), $p=0,012$).

Figur 1: Prosentandel av pasientene som var anfallsfrie (DECIDE-studien)



Figur 2: Andel pasienter med nedsatt funksjonsevne bekreftet etter 24 uker (DECIDE-studien)



Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zinbrya i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved multippel sklerose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til daklizumab beta beskrives godt av en 2-kompartimentmodell med 1. ordens absorpsjon og eliminasjon.

Absorpsjon

Etter subkutan administrering av daklizumab beta var median tid til maksimal serumkonsentrasjon (t_{max}) i området 5-7 dager. Den absolutte biotilgjengeligheten til 150 mg daklizumab beta administrert subkutan var ca. 90 %, basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse i en overkrysningsstudie med subkutan og intravenøs dosering.

Distribusjon

Etter subkutan administrering av 150 mg daklizumab beta hver 4. uke ble steady state serumkonsentrasjoner av daklizumab beta oppnådd ved den 4. dosen, og daklizumab beta ble akkumulert til et nivå som var ca. 2,5 ganger høyere enn med en enkeltdose. Ved steady state var verdiene for gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}), minimum serumkonsentrasjon (C_{min}) og arealet under serumkonsentrasjon/tid-kurven i doseringsintervallet (AUC_{tau}) for daklizumab beta henholdsvis ca. 30 mikrogram/ml, 15 mikrogram/ml og 640 døgn*mikrogram/ml, med en variabilitet mellom pasienter (% CV) på ca. 40 %.

Ut ifra den farmakokinetiske populasjonsanalysen i overkrysningsstudien var distribusjonsvolumet for daklizumab beta ved steady state 6,34 liter hos en pasient med en kroppsvekt på 68 kg (omtrent median for evaluerte pasienter). Dette lave distribusjonsvolumet indikerer at daklizumab beta primært er begrenset til vaskulære og interstitielle rom.

Biotransformasjon

Den nøyaktige metabolske veien for daklizumab beta er ikke karakterisert. Som et monoklonalt IgG1-antistoff forventes det at daklizumab beta kataboliseres til peptider og aminosyrer på samme måte som endogent IgG. Det forventes ikke at daklizumab beta metaboliseres av leverenzymmer, f.eks. CYP-isoenzymmer (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Det forventes ikke at daklizumab beta, som et monoklonalt IgG1-antistoff, elimineres via nyrene.

Ut ifra den farmakokinetiske populasjonsanalysen i overkrysningsstudien var clearance av daklizumab beta 0,212 liter/døgn, med en terminal halveringstid på ca. 21 dager. Clearance av daklizumab beta hos pasienter som utviklet nøytraliserende antistoffer var i gjennomsnitt 19 % høyere (se pkt. 4.8 Immunogenisitet).

Linearitet/ikke-linearitet

I samsvar med resultater fra enkeltstudier indikerte den farmakokinetiske populasjonsanalysen i overkrysningsstudien at eksponering for daklizumab beta er mer enn proporsjonal med dosen i det subkutane doseområdet 50-100 mg, og er proporsjonal med dosen i det subkutane doseområdet 100-300 mg.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

For de undersøkte regimene med 150 mg og 300 mg daklizumab beta administrert subkutan hver 4. uke hos MS-pasienter, var det ingen klar sammenheng mellom eksponering for daklizumab beta og endepunkter for klinisk effekt (årlig anfallsfrekvens, T2-lesjoner og Gd-ladende lesjoner) eller relevante endepunkter for sikkerhet (alvorlig infeksjonsstatus, moderate eller alvorlige hudbivirkninger og ASAT/ALAT > 5 ganger ULN).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Det er ikke utført studier for å evaluere farmakokinetikken til daklizumab beta hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det forventes ikke at daklizumab beta elimineres via nyrene eller metaboliseres via leverenzymmer (se pkt. 4.2).

Vekt

Ut ifra den farmakokinetiske populasjonsanalysen i overkrysningsstudien utgjorde kroppsvekt under 40 % av variabiliteten i clearance av daklizumab beta mellom pasienter. Ingen betydelige forskjeller i

klinisk effekt eller sikkerhet ble observert i undergruppene av MS-pasienter etter vektkvartil i DECIDE-studien.

Alder og kjønn

Ut ifra den farmakokinetiske populasjonsanalysen i overkrysningsstudien ble ikke farmakokinetikken til daklizumab beta påvirket av alder (område: 18-66 år; n=1670) eller kjønn (n=567 menn og 1103 kvinner).

Rase

Ingen farmakokinetiske forskjeller ble observert mellom japanske og kaukasiske friske frivillige.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske sikkerhetsstudier ble utført i cynomolgusaper på grunn av artsspesifisiteten til daklizumab beta, som kun bindes til CD25 hos mennesker eller primater.

Karsinogenese

Karsinogenitetsstudier med daklizumab beta er ikke utført. I to 9-måneders studier hos aper ble det ikke observert preneoplastisk eller neoplastisk vev.

Mutagenese

Studier av gentoksisitet er ikke utført.

Reproduksjonstoksisitet

Daklizumab beta påvirket ikke reproduksjonsevnen til hunn- og hanncynomolgusaper (AUC hos hunndyr og hanndyr var opptil henholdsvis 85 og 100 ganger høyere enn eksponering ved den kliniske dosen). Det var ingen effekter på føtal utvikling og ingen holdepunkter for teratogenisitet. Daklizumab beta hadde ingen effekt på peri- og postnatal utvikling fra fødselen til opptil 6 måneder hos avkommet. Eksponering (AUC) i disse studiene var 55-140 ganger høyere enn eksponeringen som er observert med den kliniske dosen. Daklizumab beta ble påvist i melken til 11/14 diegivende aper ved nivåer på < 0,122 % av de maternale serumnivåene, uten at det ble observert bivirkninger hos avkommet.

Toksikologi

I to 9-måneders studier utført i cynomolgusaper ble daklizumab beta administrert subkutan ved en dose annenhver uke på 10–200 mg/kg.

Kronisk administrering av daklizumab beta ved alle doser økte forekomsten av hudfunn (sammenlignet med det som ble observert hos kontrolldyr). Disse funnene (tørre, røde, forhøyede hudflekker, sammenlignet med kontroller, som mikroskopisk samsvarte med akantose/hyperkeratose og subakutt til kronisk inflammasjon) ble overveiende karakterisert som milde til moderate, med ett tilfelle klassifisert som alvorlig.

En doseavhengig økning i forekomst av mikrogliaggregater over bakgrunnsnivå ble observert i hjernen og ryggmargen hos aper som ble behandlet med ≥ 35 mg/kg (AUC 27 ganger høyere enn den kliniske dosen). Etter en restitusjonsperiode på opptil 12 uker var det holdepunkter for at dette var reversibelt. Forekomsten eller alvorlighetsgraden av mikrogliaggregater hos aper økte ikke med økt varighet av doseringen, og var ikke forbundet med nevronskaade eller effekter på nevrologisk atferd. En liten undergruppe av mikrogliaggregater var forbundet med mikroblødninger, men uten påviselig funksjonell sekvele hos aper.

Studier *in vitro* tyder på at mikrogliaggregater ikke skyldes en direkte effekt av daklizumab beta på mikrogliaceller, men sannsynligvis kan tilskrives en økning i biotilgjengeligheten av IL-2 lokalt.

Den kliniske relevansen av mikrogliaggregater er ukjent, men ingen skadelige nevrologiske effekter som kan tilskrives den mikroskopiske endringen, ble observert hos aper.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumsuksinat
Ravsyre
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Zinbryta kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i originalpakningen i 30 dager. Ikke legg Zinbryta tilbake i kjøleskapet etter oppvarming til romtemperatur. Hvis Zinbryta oppbevares utenfor kjøleskap i mer enn totalt 30 dager, eller du ikke er sikker på hvor lenge Zinbryta har vært ved romtemperatur, skal legemidlet kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For ytterligere informasjon om oppbevaring ved romtemperatur, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte av glass (type 1) med gummipropp og termoplastisk stiv kanylebeskyttelse, som inneholder 1 ml oppløsning. En 29 gauge, 0,5-tommers kanyle er festet til sprøyten.

Pakningsstørrelser:

- Pakning som inneholder én ferdigfylt sprøyte med 150 mg.
- 3 måneders multipakning som inneholder tre ferdigfylte sprøyter med 150 mg (3 esker med 1 sprøyte i hver).

En ferdigfylt sprøyte med Zinbryta i en fjædrebet injektor som kalles en Zinbryta penn. Sprøyten inne i pennen er en ferdigfylt sprøyte av glass (type 1) med en gummipropp og termoplastisk stiv kanylebeskyttelse, som inneholder 1 ml oppløsning. En 29 gauge, 0,5-tommers kanyle er festet til sprøyten.

Pakningsstørrelser:

- Pakning som inneholder én ferdigfylt penn med 150 mg.
- 3 måneders multipakning som inneholder tre ferdigfylte penner med 150 mg (3 esker med 1 penn i hver).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. juli 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Legens veiledning for håndtering av hepatisk risiko, Pasientkort og Bekreftelsesskjema

Før markedsføring av Zinbryta i hvert enkelt medlemsland skal innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT-innehaveren) bli enig med nasjonale legemiddelmyndigheter om innhold og utforming av opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsform, distribusjonsmåter og alle andre aspekter av programmet.

MT-innehaveren skal sørge for at alle forskrivende leger i hvert enkelt EU-medlemsland der Zinbryta markedsføres, får en opplæringspakke som skal bidra til å forebygge og/eller minimere risikoen for alvorlig leverskade (potensielt livstruende eller fatal) og gi informasjon til pasientene om uforutsigbarheten ved slike hendelser. Opplæringspakken skal inneholde følgende elementer:

- Preparatomtale (SPC) og pakningsvedlegg (PV);
- Legens veiledning for håndtering av hepatisk risiko;
- Pasientkort;
- Bekreftelsesskjema.

Legens veiledning for håndtering av hepatisk risiko skal gi informasjon til helsepersonell om:

- Den uforutsigbare risikoen for alvorlig og potensielt fatal leverskade når som helst under behandling og opptil flere måneder etter siste dose;
- Kontraindikasjonen hos alle pasienter med eksisterende leversykdom eller nedsatt leverfunksjon;
- Anbefalingen om å ikke starte behandling hos pasienter med autoimmune sykdommer (andre enn multippel sklerose);
- Behovet for å screene for hepatitt B og C før oppstart av behandling og å anbefale at pasienter som tester positivt for HBV- eller HCV-infeksjon rådfører seg med en lege med erfaring innen behandling av slike tilstander;
- Anbefalingen om å ikke starte behandling med Zinbryta hos pasienter med ALAT eller ASAT ≥ 2 ganger ULN, og seponere behandling hos pasienter med ALAT eller ASAT > 3 ganger ULN;
- Viktigheten av å overvåke leverfunksjonen (nivåer av ASAT, ALAT og total bilirubin) minst hver måned (eller hyppigere hvis klinisk indisert) så tett som mulig opptil hver administrering av behandling, og i opptil seks måneder etter siste dose;
- Håndtering av pasienter som får Zinbryta og har tegn og symptomer på potensiell leverskade, inkludert seponering av behandling, mulig vurdering av tilleggsbehandling og umiddelbar henvisning til leverspesialist;
- Behovet for å utvise forsiktighet ved samtidig bruk av andre hepatotoksiske legemidler;
- Kravet om å gi pasienten Pasientkortet og Bekreftelsesskjemaet, diskutere innholdet i disse før oppstart av behandling med Zinbryta, informere pasienter om risikoen for leverskade, behovet for regelmessig overvåking og tegn eller symptomer som tyder på leverdysfunksjon.

Pasientkortet skal:

- Utformes slik at det gjør leger i stand til å gi pasientvennlig informasjon;
- Informere pasienter om den uforutsigbare risikoen for alvorlig og potensielt fatal leverskade når som helst under behandling og opptil flere måneder etter behandling;
- Informere pasienter om behovet for overvåking av leverfunksjonen under behandling og i opptil 6 måneder etter siste dose med Zinbryta;
- Gi pasienter opplæring i viktigheten av å:
 - Få tatt de månedlige leverfunksjonsprøvene (eller hyppigere hvis klinisk indisert under behandling);
 - Gjenkjenne symptomer og tegn på leverskade slik at de er oppmerksomme på situasjonene der de skal kontakte lege i tide;

Bekreftelsesskjemaet skal gi informasjon til pasienter om risikoen for alvorlig leverskade. Det skal inneholde følgende elementer:

- Før behandling startes (gjenopptas), bekreftelse av:
 - En samtale mellom lege og pasient om risikoen for alvorlig og potensielt fatal leverskade og uforutsigbarheten av slike reaksjoner samt om muligheten for å måtte bytte behandling ved ALAT- eller ASAT-nivåer > 3 ganger ULN;
 - At pasienten forstår risikoinformasjonen som er gitt;
 - Mottak av en kopi av Bekreftelsesskjemaet;
 - Mottak av Pasientkortet;
- Viktigheten av overvåking av leverfunksjonen, minst hver måned under behandling (eller hyppigere hvis klinisk indisert), og i opptil 6 måneder etter siste dose;
- Viktigheten av å oppdage tegn og symptomer som kan indikere leverskade, og dersom noen av disse oppstår, å kontakte legen umiddelbart;
- Pasientopplysninger, signatur og dato;
- Forskrivende leges navn, signatur og dato.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zinbryta 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Zinbryta 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
daklizumab beta

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 150 mg daklizumab beta i 1 ml.
Hver ferdigfylte penn inneholder 150 mg daklizumab beta i 1 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumsuksinat, ravsyre, natriumklorid, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte
1 ferdigfylt penn

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

Åpnes her
Riv her

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i en enkeltperiode på opptil 30 dager. Skal ikke settes tilbake i kjøleskap etter oppbevaring ved romtemperatur.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Zinbryta

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR MULTIPAKNING (med blue box)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zinbryta 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Zinbryta 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
daklizumab beta

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 150 mg daklizumab beta i 1 ml.
Hver ferdigfylte penn inneholder 150 mg daklizumab beta i 1 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumsuksinat, ravsyre, natriumklorid, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 3 (3 pakninger à 1) ferdigfylte sprøyter.

Multipakning: 3 (3 pakninger à 1) ferdigfylte penner.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget for bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i en enkeltperiode på opptil 30 dager. Skal ikke settes tilbake i kjøleskap etter oppbevaring ved romtemperatur.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Zinbryta

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

INDRE ESKE FOR MULTIPAKNING (uten blue box)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zinbryta 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Zinbryta 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
daklizumab beta

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 150 mg daklizumab beta i 1 ml.
Hver ferdigfylte penn inneholder 150 mg daklizumab beta i 1 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumsuksinat, ravsyre, natriumklorid, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.
1 ferdigfylt penn. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

Åpnes her

Riv her

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i en enkeltperiode på opptil 30 dager. Skal ikke settes tilbake i kjøleskap etter oppbevaring ved romtemperatur.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Zinbryta

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett på ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zinbryta 150 mg injeksjonsvæske
daklizumab beta
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett på ferdigfylt penn

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zinbryta 150 mg injeksjonsvæske
daklizumab beta
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zinbryta 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Zinbryta 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

daklizumab beta

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil du få et pasientkort av legen. Dette inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må kjenne til før og under behandling med Zinbryta.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget og pasientkortet. Du kan få behov for å lese dem igjen. Du må ha pakningsvedlegget og kortet med deg under behandlingen og i 6 måneder etter den siste dosen med Zinbryta. Dette fordi bivirkninger kan oppstå også etter at behandlingen er avsluttet.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zinbryta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zinbryta
3. Hvordan du bruker Zinbryta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zinbryta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Instruksjoner for injeksjon av Zinbryta

1. Hva Zinbryta er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Zinbryta er daklizumab beta. Dette er en type legemiddel som kalles et monoklonalt antistoff.

Hva Zinbryta brukes mot

Zinbryta brukes til å behandle attackvise former av multippel sklerose (MS) hos voksne som ikke har blitt bedre til tross for behandling med minst to MS-behandlinger og som ikke kan få annen behandling.

Ved MS forårsaker kroppens immunforsvar en betennelse, som skader det beskyttende laget (myelin) rundt nervene i sentralnervesystemet (omfatter hjernen og ryggmargen). Dette tapet av myelin kalles demyelinisering. Dette hindrer nervene i å virke slik de skal.

Personer med attackvis (relapserende) MS har gjentatte anfall (atakk) av symptomer som skyldes at nervene ikke virker slik de skal. Disse symptomene varierer fra pasient til pasient, men innebærer vanligvis problemer med å gå, problemer med synet og med balansen.

Symptomer kan forsvinne helt når anfallet er over, men over tid kan enkelte problemer vedvare mellom anfallene og påvirke daglige aktiviteter.

Hvordan Zinbryta virker

Zinbryta virker ved å hindre kroppens immunforsvar i å skade hjernen og ryggmargen. Dette kan bidra til å redusere antall anfall og bremse funksjonsnedsettelsen som MS gir. Behandling med Zinbryta kan bidra til å forhindre at du blir verre, men det vil ikke helbrede MS. Legen avgjør om Zinbryta er riktig legemiddel for deg.

2. Hva du må vite før du bruker Zinbryta

Bruk ikke Zinbryta

- dersom du tidligere har hatt en alvorlig allergisk reaksjon overfor en eller annen form av daklizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har problemer med leveren.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Zinbryta:

- dersom du har andre autoimmune sykdommer i tillegg til MS.
- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler og plantebaserte midler/kosttilskudd. Legen vil vurdere om andre legemidler eller kosttilskudd du tar har leverbivirkninger, og om du bør fortsette å ta disse legemidlene mens du tar Zinbryta.
- dersom du har eller tidligere har hatt en **depresjon**.
- dersom du har **en alvorlig infeksjon**, for eksempel lungebetennelse.
- dersom du noen gang har hatt **tuberkulose** eller bodd i et område der tuberkuloseinfeksjon er vanlig, kan du ha høyere risiko for å få tuberkulose. Det kan hende at du blir testet for tuberkulose før du starter med Zinbryta, og at du blir fulgt opp under behandlingen.

Mulige problemer med leveren

Zinbryta kan forårsake alvorlige leverproblemer som kan være livstruende eller dødelige. Alvorlige leverproblemer kan oppstå både tidlig etter at behandlingen med Zinbryta har startet, når som helst under behandlingen og opptil flere måneder etter at behandlingen er avsluttet. Selv om du ikke tidligere har hatt leverproblemer, vil legen ta blodprøver for å teste leverfunksjonen din. Du må ta:

- **en blodprøve før du starter** behandlingen for å sjekke leverfunksjonen og om du har hepatitt B eller C. Dersom blodprøven viser at du har leverproblemer, vil legen avgjøre om du kan starte med Zinbryta
- **blodprøver minst én gang i måneden under** behandlingen, så tett som mulig opptil hver dose av Zinbryta, og hyppigere dersom legen mener det er nødvendig
- tester i **opptil 6 måneder etter avsluttet** behandling. Bivirkninger kan forekomme selv etter at behandlingen er avsluttet (se alvorlige bivirkninger i avsnitt 4).

Det er svært viktig at du tar disse blodprøvene regelmessig. Dersom du ikke får tatt blodprøvene som planlagt kan legen velge å avslutte behandlingen med Zinbryta.

Du vil få et pasientkort med mer informasjon om ting du må være oppmerksom på når du bruker Zinbryta. Ha dette pasientkortet med deg under behandlingen og i 6 måneder etterpå. Når du får medisinsk behandling, selv om det ikke er for MS, må du vise pasientkortet til legen, apoteket eller sykepleieren.

Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever noe av følgende:

- uforklarlig kvalme
- oppkast
- magesmerter
- økt tretthet
- nedsatt matlyst
- huden eller det hvite i øynene blir gulfarget
- mørk (tefarget) urin

Disse symptomene kan tyde på at noe er galt med leveren din. Hvis du utvikler leverproblemer, kan MS-legen avslutte behandlingen med Zinbryta og henvise deg til en spesialist på leversykdommer (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger).

Barn og ungdom

Zinbryta skal **ikke brukes** hos barn og ungdom under 18 år. Sikkerhet og effekt av Zinbryta i denne aldersgruppen er ikke kjent.

Eldre

Zinbryta er lite undersøkt hos personer over 55 år. Hvis du er over 55 år kan legen fremdeles forskrive Zinbryta.

Andre legemidler og Zinbryta

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler og plantebaserte midler/kosttilskudd. Legen vil vurdere om andre legemidler eller plantebaserte midler/kosttilskudd du tar har leverbivirkninger, og om du bør fortsette å ta disse mens du får Zinbryta.

Vaksinasjon

Rådfør deg med lege hvis du trenger en vaksinasjon, fordi Zinbryta kan påvirke hvor godt vaksiner virker. Det er vist at sesongbaserte influensavaksiner (inaktiv vaksine) er effektive når de gis til pasienter som får Zinbryta. Det er imidlertid ikke kjent om Zinbryta kan påvirke andre vaksiner (levende vaksiner).

Graviditet og amming

Siden det finnes begrenset mengde informasjon om bruk av Zinbryta under graviditet, skal risikoen for barnet og fordelene for moren tas i betraktning. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ukjent om Zinbryta blir skilt ut i morsmelk. Legen din vil hjelpe deg med å bestemme om du skal slutte å amme eller avbryte bruken av Zinbryta.

Kjøring og bruk av maskiner

Zinbryta forventes ikke å påvirke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Legen vil informere deg om du kan kjøre bil og bruke maskiner på en sikker måte ved sykdommen din.

Zinbryta inneholder en liten mengde natrium

Hver dose Zinbryta inneholder 0,14 mmol natrium. Det er så godt som «natriumfritt», og kan brukes av personer som er på en kontrollert natriumdiett (saltfattig diett).

3. Hvordan du bruker Zinbryta

Zinbryta vil bli forskrevet til deg av en lege som har erfaring med behandling av MS.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Anbefalt dose

Dosen med Zinbryta er 150 mg hver måned.

Prøv å sette injeksjonen på samme dag hver måned, slik at det er lettere å huske det. Du kan for eksempel sette injeksjonen den første dagen i hver måned.

Du vil også måtte ta en blodprøve for å undersøke leveren din hver måned, så tett som mulig opptil hver dose av Zinbryta, og hyppigere dersom legen mener det er nødvendig. Det er svært viktig at du ikke glemmer denne blodprøven. Prøv å sette av en fast dag for det hver måned. Kontakt legen hvis du tror at du kan ha glemt en blodprøve.

Injisere selv

Zinbryta injiseres under huden (subkutant) i låret, magen eller baksiden av overarmen. Detaljerte instruksjoner for injeksjon av Zinbryta er gitt i avsnitt 7, Instruksjoner for injeksjon av Zinbryta.

Legen eller sykepleieren skal lære deg opp i å sette injeksjonene selv. Les og følg rådene som gis i avsnitt 7.

Si fra til legen eller sykepleieren hvis du har problemer med å håndtere sprøyten/pennen. Han/hun kan hjelpe deg.

Hvor lenge Zinbryta skal brukes

Legen vil informere deg om hvor lenge du må fortsette å bruke Zinbryta. Ikke gjør noen endringer uten at legen har gitt deg beskjed om det.

Hvis legen har bedt deg om å slutte å bruke legemidlet, må du ikke starte behandlingen igjen med mindre legen har gitt deg beskjed om det. Dersom Zinbryta ikke virker på din MS, kan legen velge å avslutte behandlingen med Zinbryta.

Dersom du bruker for mye av Zinbryta

Kontakt lege eller sykepleier hvis du har injisert mer enn din vanlige dose og du oppdager bivirkninger eller er bekymret. Pasienter har fått det dobbelte av den anbefalte dosen av Zinbryta uten alvorlige ekstra bivirkninger.

Dersom du har glemt å bruke Zinbryta

Zinbryta injiseres én gang hver måned. Prøv å sette av en bestemt dag i måneden, slik at det er lettere å huske injeksjonen.

- Hvis du glemmer å sette en dose, og det er mindre enn 2 uker siden den skulle vært gitt, skal du injisere den så snart som mulig. Fortsett deretter som planlagt på den vanlige injeksjonsdagen.
- Hvis det har gått mer enn 2 uker etter at dosen skulle vært gitt, må du imidlertid hoppe over den glemte dosen og sette den neste på den vanlige dagen.

I begge tilfellene skal du ikke sette to injeksjoner som erstatning for en glemt dose.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. **Ikke prøv å behandle bivirkninger selv**, men kontakt lege eller sykepleier. Enkelte bivirkninger kan gjøre at legen må avbryte behandlingen og henvise deg til en spesialist.

Alvorlige bivirkninger:

Leverproblemer:

(Vanlige – forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- uforklarlig kvalme
- oppkast
- magesmerter
- økt tretthet (fatigue)
- nedsatt matlyst (anoreksi)
- huden eller det hvite i øynene blir gulfarget
- mørk (tefarget) urin

(Mindre vanlige – forekommer hos opptil 1 av 100 personer)

- alvorlig betennelse i leveren som kan være livstruende eller dødelig

Kontakt lege umiddelbart. Dette kan være tegn på alvorlige leverproblemer. Pasientkortet inneholder mer informasjon om disse bivirkningene.

Hudreaksjoner:

(Vanlige – forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlig, omfattende utslett

Depresjon:

(Mindre vanlige – forekommer hos opptil 1 av 100 personer)

- følelse av å være uvanlig trist, følelse av håpløshet eller dårlig selvfølelse
- irritabilitet, blir lett opprørt
- nervøsitet, angst
- tanker om å skade deg selv eller begå selvmord

Lungeinfeksjoner:

(Vanlige – forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- lungeinfeksjon (for eksempel lungebetennelse, bronkitt)

Lavt antall røde blodceller (autoimmun hemolytisk anemi):

(Mindre vanlige – forekommer hos opptil 1 av 100 personer)

- blekhet
- økt tretthet (fatigue)
- mørk urin
- kortpustethet
- huden eller det hvite i øynene blir gult

Økt tretthet (fatigue), mørk urin og at huden eller det hvite i øynene blir gult kan også være symptomer på leverproblemer, se avsnittet over om leverproblemer.

Betennelse i tykktarmen (kolitt):

(Vanlige – forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- diaré som ikke går over
- magesmerter
- feber
- blod i avføringen

Magesmerter kan også være et symptom på leverproblemer, se avsnittet ovenfor om leverproblemer.

Lavt nivå av en type hvite blodceller (lymfocytter):

Zinbryta kan redusere mengden av disse hvite blodcellene, og du vil derfor måtte ta en blodprøve hver 3. måned.

Kontakt lege umiddelbart hvis du får alvorlige bivirkninger.

Andre bivirkninger:

Svært vanlige bivirkninger

(Disse forekommer hos flere enn 1 av 10 personer)

- infeksjoner i luftveiene, for eksempel hoste og forkjølelse (nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon)
- økt mengde leverenzymmer i blodet (dette kan ses i blodprøver)

Vanlige bivirkninger

(Disse forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- influensa
- sår hals, halsbetennelse (faryngitt, laryngitt)
- rennende nese (rhinitt)
- hudutslett, inkludert betent, irritert, kløende, tørr eller flassende hud (dermatitt, eksem, psoriasis)

- hudinfeksjoner (follikulitt, akne)
- nedsatt antall hvite blodceller (dette kan ses i blodprøver)
- økt kroppstemperatur (feber)
- betente eller forstørrede lymfeknuter (lymfadenopati, lymfadenitt)
- diaré
- endringer i blodet (anemi), som kan gjøre at du føler deg svak

Mindre vanlige bivirkninger

(Disse forekommer hos opptil 1 av 100 personer)

- Forstyrrelser i immunsystemet som kan ramme lunger, hud og lymfeknuter (sarkoidose)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Ikke prøv å behandle bivirkninger selv. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zinbryta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter “Utløpsdato” og på etiketten etter “EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

- Oppbevar Zinbryta ferdigfylt sprøyte/**penn** i originalpakningen for å beskytte mot lys. Hold pakningen lukket til du trenger å bruke en ny sprøyte/**penn**.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
o Skal ikke fryses. Kast all Zinbryta som har vært frosset ved et uhell.
- Hvis kjøleskap ikke er tilgjengelig kan Zinbryta sprøyter/**penner** oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i originalpakningen i opptil 30 dager.
o Sørg for at Zinbryta ikke oppbevares utenfor kjøleskap i mer enn 30 dager.
o Hvis Zinbryta oppbevares utenfor kjøleskap i mer enn 30 dager til sammen, eller du ikke er sikker på hvor lenge Zinbryta har vært oppbevart ved romtemperatur, skal sprøyten/**pennen** kastes (se avsnitt 7, Instruksjoner for injeksjon av Zinbryta).
- Ikke legg Zinbryta tilbake i kjøleskapet etter oppvarming til romtemperatur.

Ytterligere informasjon

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at:

- sprøyten/**pennen** er sprukket eller ødelagt.
- oppløsningen er uklar eller du ser partikler som flyter i den.
- oppløsningen har en annen farge enn fargeløs til svakt gul.
- **pennen har falt ned eller har synlig skade.**

Kasting av legemidlet

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zinbryta

Virkestoff er daklizumab beta.

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 150 mg daklizumab beta i 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.
Hver ferdigfylte penn inneholder 150 mg daklizumab beta i 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Andre innholdstoffer er natriumsuksinat, ravsyre, natriumklorid, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2, "Zinbryta inneholder en liten mengde natrium").

Hvordan Zinbryta ser ut og innholdet i pakningen

Zinbryta er en fargeløs til svakt gul, klar til halvgjennomsiktig væske i en sprøyte/penn.

Pakningsstørrelser: Hver pakning inneholder én ferdigfylt glassprøyte/ferdigfylt penn med en påsatt kanyle, klar til injeksjon. En multipakning med tre pakninger med én sprøyte/penn er også tilgjengelig.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma MT limited
☎ +356 213 37008/9

Deutschland

Biogen GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

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

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
☎ +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
☎ +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
☎ +357 22 769946

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
☎ +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Instruksjoner på neste side ➞

7. Instruksjoner for injeksjon av Zinbryta

Hvordan du injiserer Zinbryta

Les instruksjonene før du begynner å bruke Zinbryta og hver gang du skal hente ut mer legemiddel på resepten. Det kan være ny informasjon. Denne informasjonen erstatter ikke samtaler med lege eller sykepleier om din sykdomstilstand eller behandling.

Merk:

- **Før du bruker Zinbryta ferdigfylt sprøyte for første gang**, skal legen eller sykepleieren vise deg eller omsorgspersonen din hvordan du klargjør Zinbryta ferdigfylt sprøyte og injiserer med den.
- ▲ **Ikke** bruk mer enn én ferdigfylt sprøyte i måneden.
- Zinbryta ferdigfylt sprøyte er kun beregnet til injeksjon av legemidlet under huden (subkutan).
- **Hver Zinbryta ferdigfylte sprøyte kan kun brukes én gang. Ikke** la andre bruke din Zinbryta ferdigfylte sprøyte.

Nødvendig utstyr for injeksjon av Zinbryta

- Zinbryta ferdigfylt sprøyte



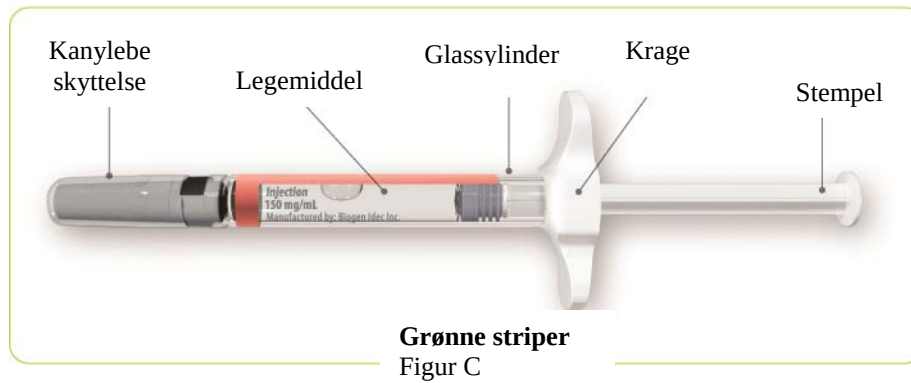
Ekstra utstyr som ikke følger med i pakningen (se Figur B):

- desinfeksjonsserviett
- kompress
- selvklebende bandasje eller plaster

Spør legen, apoteket eller sykepleieren om hvordan du skal kaste brukte sprøyter.



Deler i Zinbryta ferdigfylt sprøyte (se Figur C)



Utgått markedsføringstillatelse

Klargjøre for injeksjon

Merk:

- **Før du klargjør for injeksjon må du ta sprøyten ut av kjøleskapet og la den varmes opp til romtemperatur. Dette tar omtrent 30 minutter.**
 - ▲ **Ikke** bruk eksterne varmekilder, for eksempel varmt vann, til å varme opp Zinbryta ferdigfylt sprøyte.
- Kragen vil gi deg et bedre grep om sprøyten og skal ikke fjernes.

Trinn 1: Finn frem utstyret og vask hendene

- Bruk en godt opplyst, ren, flat overflate, for eksempel et bord. Finn frem alt utstyr du trenger for å gi deg selv eller få en injeksjon.
- Vask hendene med såpe og vann.

Trinn 2: Kontroller Zinbryta ferdigfylt sprøyte

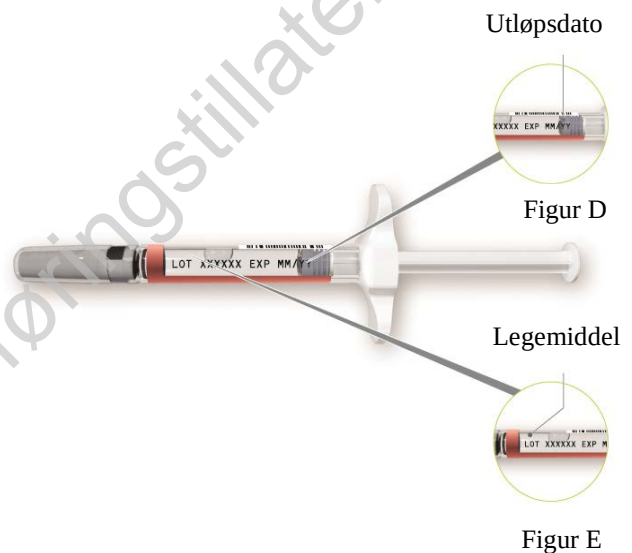
- Kontroller utløpsdatoen på Zinbryta ferdigfylt sprøyte (se Figur D).

▲ **Ikke** bruk Zinbryta ferdigfylt sprøyte etter utløpsdatoen.

- Kontroller at Zinbryta-legemidlet er fargeløst eller svakt gult (se Figur E).

▲ **Ikke** bruk Zinbryta ferdigfylt sprøyte dersom væsken er uklar eller inneholder flytende partikler.

- Du kan se luftbobler i Zinbryta-legemidlet. Dette er vanlig, og det er ikke nødvendig å fjerne boblene før injeksjonen.



Sette injeksjonen

Trinn 3: Velg og rengjør injeksjonsstedet

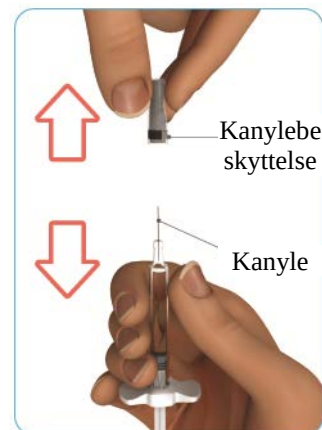
- Zinbryta ferdigfylt sprøyte er beregnet til subkutan injeksjon (injeksjon inn i huden).
- Zinbryta ferdigfylt sprøyte skal injiseres i magen, låret eller baksiden av overarmen (se Figur F).
- ▲ **Ikke** injiser direkte i navlen.
- ▲ **Ikke** sett en injeksjon i et område på kroppen der huden er irritert, øm, rødlig, har blåmerker, har tatoveringer, er infisert eller har arr.
- Velg et injeksjonssted og tørk huden med en desinfeksjonsserviett.
- La injeksjonsstedet lufttørke før du injiserer dosen.
- ▲ **Ikke** berør eller blås på dette området igjen før du setter injeksjonen.



Figur F

Trinn 4: Trekk av kanylebeskyttelsen

- Hold i glassylindren på sprøyten med den ene hånden. Sørg for at hånden ikke skyver på kragen. Ta godt tak i kanylebeskyttelsen med den andre hånden og trekk den rett av kanylen (se Figur G).
- ▲ **Vær forsiktig** når du fjerner kanylebeskyttelsen for å unngå at du skader deg på kanylen.
- ▲ **Ikke** ta på kanylen.
- ▲ **Forsiktig – ikke** sett kanylebeskyttelsen tilbake på Zinbryta ferdigfylt sprøyte. Du kan skade deg på kanylen.



Figur G

Trinn 5: Ta forsiktig tak i injeksjonsstedet

- Ta forsiktig tak i huden rundt det rengjorte injeksjonsstedet med tommel og pekefinger slik at det dannes en liten hudfold. (Se Figur H.)



Figur H

Trinn 6: Injiser legemidlet

- Hold Zinbryta ferdigfylt sprøyte i en 45°-90° vinkel på injeksjonsstedet (se Figur I). Stikk kanylen raskt rett inn i hudfolden til kanylen er helt under huden. (Se Figur I.)
- Slipp taket i huden når kanylen har gått helt inn.
- ▲ **Ikke** trekk stempelet tilbake.



Figur I

- Skyv stempelet langsomt helt ned til sprøyten er tom. (Se Figur J.)
- ▲ **Ikke** trekk Zinbryta ferdigfylt sprøyte ut av injeksjonsstedet før du har skjøvet stempelet helt ned.



Figur J

Trinn 7: Fjern den ferdigfylte sprøyten fra injeksjonsstedet

- Trekk kanylen rett ut. (Se Figur K.)
- ▲ **Forsiktig – Ikke** sett kanylebeskyttelsen tilbake på Zinbryta ferdigfylt sprøyte. Du kan skade deg på kanylen.
- ▲ **Ikke** bruk Zinbryta ferdigfylt sprøyte om igjen.



Figur K

Etter injeksjonen

Trinn 8: Kasting av brukt Zinbryta ferdigfylt sprøyte

- Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier om hvordan du skal kaste den brukte sprøyten.

Trinn 9: Pleie av injeksjonsstedet

- Legg på en kompress, selvklebende bandasje eller et plaster på injeksjonsstedet hvis det er nødvendig.

Generelle advarsler

- ▲ **Ikke** bruk Zinbryta ferdigfylt sprøyte om igjen.
- ▲ **Ikke** la andre bruke din Zinbryta ferdigfylt sprøyte.
- **Zinbryta ferdigfylt sprøyte og alle legemidler skal oppbevares utilgjengelig for barn.**

Oppbevaring

- Anbefalt oppbevaring er i kjøleskap med kontrollert temperatur 2 °C til 8 °C. Oppbevares i den lukkede originalesken for å beskytte mot lys.
- Hvis det er nødvendig kan Zinbryta oppbevares i den lukkede originalemballasjen utenfor kjøleskap ved opptil 30 °C i opptil 30 dager.
- ▲ **Ikke** legg Zinbryta ferdigfylt sprøyte tilbake i kjøleskapet etter oppvarming til romtemperatur.
- ▲ **Skal ikke** fryses eller utsettes for høye temperaturer.

7. Instruksjoner for injeksjon av Zinbryta

⚠ Forsiktig! Ikke ta av hetten før du er klar til å sette injeksjonen.

Les instruksjonene før du begynner å bruke Zinbryta og hver gang du skal hente ut mer legemiddel på resepten. Det kan være ny informasjon. Denne informasjonen erstatter ikke samtaler med lege eller sykepleier om din sykdomstilstand eller behandling.

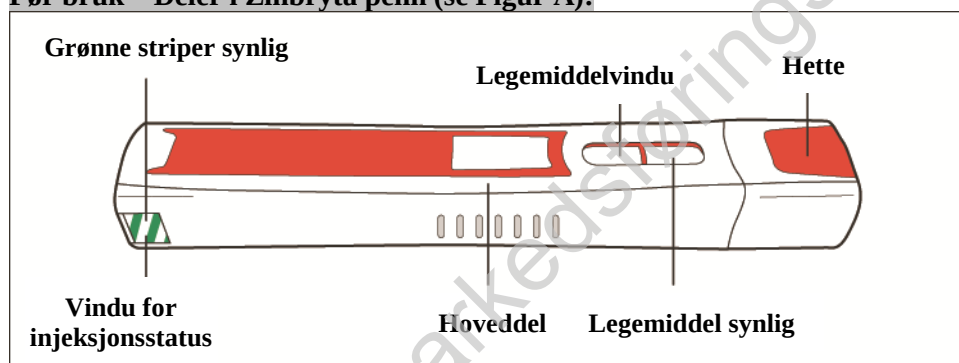
Merk:

- **Før du bruker pennen for første gang**, skal legen eller sykepleieren vise deg eller omsorgspersonen din hvordan du klargjør pennen og injiserer med den.
- Pennen er kun beregnet til bruk under huden (subkutan).
- Hver penn kan kun brukes én gang.
- ⚠ **Ikke la andre bruke pennen.** Dette for å unngå å overføre en infeksjon til dem eller få en infeksjon fra dem.
- ⚠ **Ikke bruk mer enn 1 penn i måneden.**
- ⚠ **Ikke bruk pennen hvis den har falt ned eller har synlig skade.**

Nødvendig utstyr for injeksjon med Zinbryta penn:

- 1 Zinbryta 150 mg penn (se Figur A)

Før bruk – Deler i Zinbryta penn (se Figur A):



Figur A

⚠ Forsiktig! Ikke ta av hetten før du er klar til å sette injeksjonen. Dersom du tar av hetten, ikke sett den tilbake på pennen igjen. Dette kan føre til at pennen går i lås.

Ekstra utstyr som ikke følger med i pakningen (se Figur B):



Figur B

Klargjøre for injeksjon

Trinn 1: Ta pennen ut av kjøleskapet

- a. Ta pennen ut av esken i kjøleskapet 30 minutter før injeksjonen skal settes, slik at den varmes opp til romtemperatur.

⚠ **Ikke** bruk eksterne varmekilder, for eksempel varmt vann, til å varme opp pennen.

Trinn 2: Finn frem utstyret og vask hendene

- a. Finn en godt opplyst, ren, flat overflate, for eksempel et bord, og finn frem alt utstyr du trenger for å gi deg selv eller få en injeksjon.
b. Vask hendene med såpe og vann.

Trinn 3: Kontroller Zinbryta-pennen (Figur C)

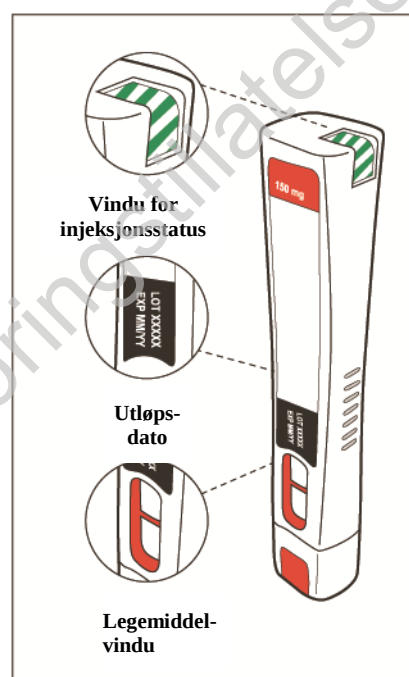
- a. Kontroller vinduet for injeksjonsstatus. Du skal se grønne striper.
b. Kontroller utløpsdatoen.
c. Kontroller legemiddelvinduet og forsikre deg om at Zinbryta-legemidlet er fargeløst til svakt gult.

⚠ **Ikke** bruk pennen:

- dersom du **ikke ser grønne striper** i vinduet som viser injeksjonsstatus.
- **etter utløpsdatoen.**
- dersom væsken er uklar eller inneholder flytende partikler.

Merk: Det kan hende du ser luftbobler i legemiddelvinduet. Dette er vanlig og vil ikke påvirke dosen.

⚠ **Ikke bruk** pennen hvis den har **falt ned** eller har **synlig skade**.



Figur C

Trinn 4: Velg og rengjør injeksjonsstedet

- a. Velg et injeksjonssted på låret, magen eller baksiden av overarmen (se markerte områder i Figur D).

- Hvis det er enkelte områder du ikke klarer å nå frem til, må du be en omsorgsperson som er opplært om å hjelpe deg.

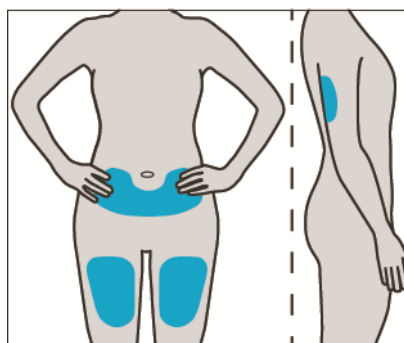
⚠ **Ikke** sett en injeksjon i et område på kroppen der **huden er irritert, rødlig, har blåmerker, har tatoveringer, er infisert eller har arr.**

⚠ **Ikke** injiser direkte i navlen.

- b. Tørk huden med en desinfeksjonsserviett.

⚠ **Merk:** **Ikke berør eller blås** på dette området før du setter injeksjonen.

- c. La injeksjonsstedet lufttørke før du injiserer dosen.



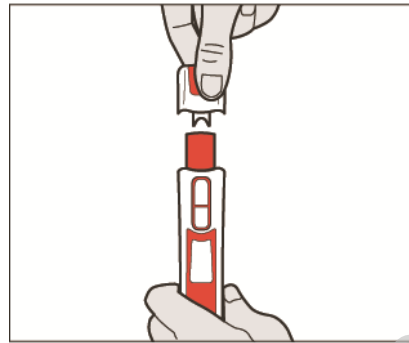
Figur D

Sette injeksjonen

Trinn 5: Ta av hetten på Zinbryta-pennen

- a. Trekk hetten på pennen rett av og legg den til side (se Figur E). Pennen er nå klar til injisering.

- ⚠ **Advarsel! Ikke ta på, rengjør eller tukle med kanylebeskyttelsen.** Du kan skade deg på kanylen, eller pennen kan gå i lås.
- **Ikke sett hetten tilbake på pennen igjen.** Dette kan føre til at pennen går i lås.

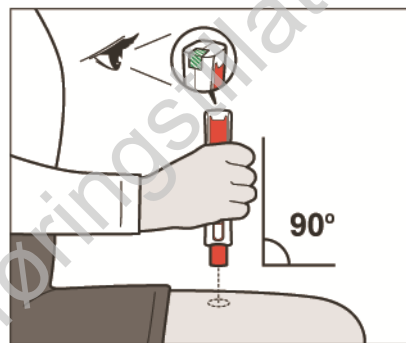


Figur E

Trinn 6: Sett injeksjonen

- a. Hold pennen over injeksjonsstedet. Forsikre deg om at du kan se de grønne stripene i vinduet som viser injeksjonsstatus (se Figur F).
- Hold pennen vinkelrett (i 90° vinkel) på injeksjonsstedet.

Merk: Ikke sett pennen på injeksjonsstedet før du er klar til å sette injeksjonen. Dette kan føre til at pennen går i lås.



Figur F

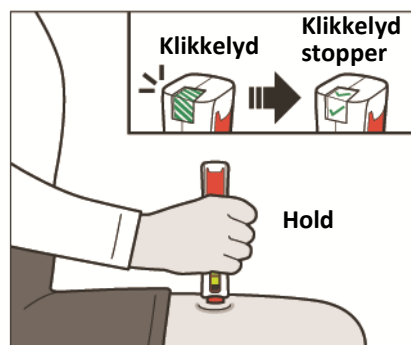
- b. Trykk pennen bestemt ned mens du holder den på injeksjonsstedet. Du vil høre at klukkelyden begynner. Dette forteller deg at injeksjonen skjer (se Figur G).



Figur G

c. Fortsett å holde pennen bestemt ned på injeksjonsstedet til klikkelyden har stoppet (se Figur H).

▲ **Ikke løft** pennen opp fra injeksjonsstedet før klikkelyden har stoppet og du ser grønne haker i vinduet som viser injeksjonsstatus.



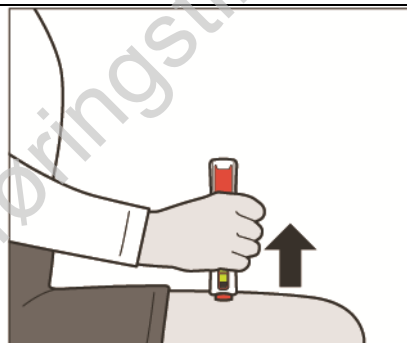
Figur H

▲ **Advarsel! Dersom du ikke hører noen klikkelyd eller du ikke ser grønne haker i vinduet som viser injeksjonsstatus etter at du har prøvd å injisere, kan det hende at pennen har gått i lås og at du kanskje ikke har fått injeksjonen. Du skal da kontakte lege, sykepleier eller apotek.**

Trinn 7: Fjern Zinbryta-pennen fra injeksjonsstedet

a. Når klikkelyden har stoppet, løft pennen opp fra injeksjonsstedet. Kanylebeskyttelsen vil bli forlenget og dekke kanylen helt og låses (se Figur I).

- Hvis det er blod på injeksjonsstedet, tørk det av med en kompress og sett på en selvklebende bandasje eller et plaster.

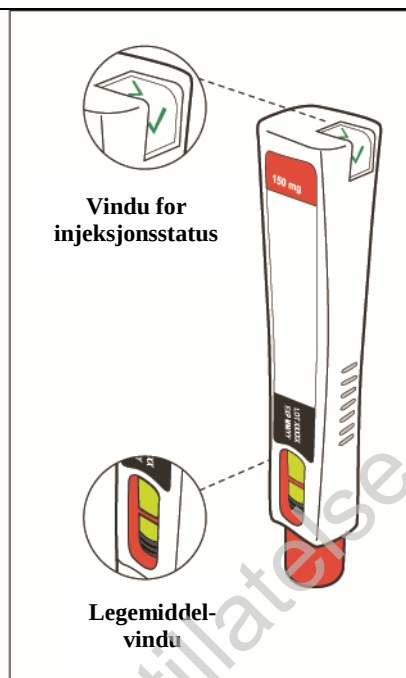


Figur I

Trinn 8: Kontroller at du har fått hele dosen av Zinbryta (se Figur J)

a. Kontroller vinduet som viser
injeksjonsstatus.
Du skal se grønne haker.

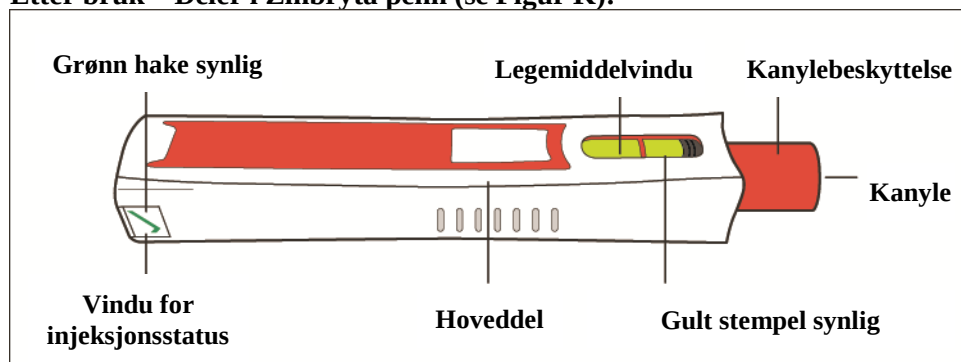
b. Kontroller legemiddelvinduet.
Du skal se et gult stempel.



Figur J

Etter injeksjonen

Etter bruk – Deler i Zinbryta penn (se Figur K):



Figur K

Merk: Etter at pennen er fjernet fra injeksjonsstedet, vil kanylebeskyttelsen låses for å beskytte mot stikkskader. **Ikke sett hetten tilbake på pennen igjen.**

Trinn 9: Kasting av brukte Zinbryta-penner

- Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier om hvordan du skal kaste den brukte pennen.
- ▲ **Ikke sett hetten tilbake på pennen igjen.**

Trinn 10: Pleie av injeksjonsstedet

- Legg på en kompress eller sett på en selvklebende bandasje eller et plaster på injeksjonsstedet hvis det er nødvendig.

Oppbevaring

- Anbefalt oppbevaring er i kjøleskap med kontrollert temperatur 2 °C til 8 °C. Oppbevares i lukket originaleske for å beskytte mot lys.
- Hvis det er nødvendig kan Zinbryta oppbevares i den lukkede originalesken utenfor kjøleskap ved opptil 30 °C i opptil 30 dager.
- ▲ **Ikke legg Zinbryta-pennen tilbake i kjøleskapet etter oppvarming til romtemperatur.**
- ▲ **Skal ikke fryses eller utsettes for høye temperaturer.**
- **Zinbryta-pennen og alle legemidler skal oppbevares utilgjengelig for barn.**

VEDLEGG IV

**VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for daklizumab beta har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Sarkoidose

Tolv tilfeller av sarkoidose bekreftet av helsepersonell er rapportert fra kliniske studier kumulativt. Ingen risikofaktorer eller alternativ etiologi er rapportert i noen av disse tilfellene. Det foreligger også en plausibel virkningsmekanisme for utvikling av sarkoidose som følge av de immunmodulerende effektene til daklizumab beta og medvirkning av daklizumab beta til andre immunmedierte hendelser. En årsakssammenheng mellom daklizumab beta og sarkoidose anses som mulig.

Kolitt

Fire nye alvorlige tilfeller av kolitt bekreftet av helsepersonell er registrert i denne perioden. Kumulativt er det registrert 24 tilfeller av kolitt fra kliniske studier. Det foreligger en plausibel virkningsmekanisme for utvikling av kolitt som følge av de immunmodulerende egenskapene til daklizumab beta og medvirkning av daklizumab beta til andre immunmedierte hendelser. En årsakssammenheng mellom daklizumab beta og kolitt er mulig. Pkt. 4.8 i preparatomtalen har blitt gjennomgått, og bivirkningen sarkoidose med frekvens mindre vanlig og bivirkningen kolitt med frekvens vanlig er satt inn.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for daklizumab beta mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder daklizumab beta er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).