

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zinbryta 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Zinbryta 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg daklizumabu beta w 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony zawiera ampułko-strzykawkę zawierającą 150 mg daklizumabu beta w 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Daklizumab beta wytwarzany jest w linii komórek ssaków (NS0) metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Bezbarwny do żółtawego, klarowny do lekko opalizującego roztwór o pH 6.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zinbryta jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RSM), u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na co najmniej dwa rodzaje leczenia modyfikującego przebieg choroby (DMT ang.: disease modifying therapy) i u których zastosowanie jakiegokolwiek innego leczenia DMT jest przeciwwskazane lub z innego powodu niewłaściwe (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Zinbryta wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym, raz w miesiącu.

W przypadku pominięcia dawki, jeżeli od pominięcia dawki nie minęły 2 tygodnie, pacjentom należy zalecić niezwłoczne przyjęcie pominiętej dawki i kontynuowanie leczenia zgodnie z dotychczasowym harmonogramem dawkowania.

W przypadku pominięcia dawki, jeżeli od pominięcia dawki minęły ponad 2 tygodnie, pacjentom należy zalecić nieprzyjmowanie pominiętej dawki, odczekanie do następnej dawki zgodnie z harmonogramem i kontynuowanie leczenia zgodnie z pierwotnym harmonogramem.

W przypadku pominięcia dawki nie należy podawać dwóch dawek jednocześnie.

Populacje szczególne

Osoby w podeszłym wieku

Stopień ekspozycji pacjentów powyżej 55 lat w badaniach klinicznych z zastosowaniem daklizumabu beta był ograniczony. Nie ustalono, czy odpowiedź na leczenie u takich osób jest inna niż w przypadku młodszych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Daklizumabu beta nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wydalanie przez nerki nie stanowi głównej drogi eliminacji, dlatego dostosowywania dawki nie uważa się za konieczne (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Daklizumabu beta nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Produkt Zinbryta jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Zinbryta w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Zinbryta przeznaczony jest do podawania podskórnego.

Zaleca się przeszkolenie pacjenta w zakresie prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych za pomocą ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego. Wstrzyknięcia podskórne zwykle wykonuje się w udo, brzuch lub tylną część ramienia.

Produkt Zinbryta dostarczany jest z przymocowaną igłą. Ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacze półautomatyczne napelnione zawierają tylko jedną dawkę i po użyciu należy je wyrzucić.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Po wyjęciu z lodówki należy, przed wstrzyknięciem, pozostawić produkt Zinbryta do ogrzania się do temperatury pokojowej (20°C-30°C) przez około 30 minut. Nie należy stosować zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, w celu ogrzania produktu Zinbryta.

Tego produktu leczniczego nie należy używać, jeżeli:

- ampułko-strzykawka jest pęknięta lub złamana lub wstrzykiwacz jest pęknięty lub złamany
- roztwór jest mętny lub widoczne są pływające cząstki
- roztwór jest koloru innego niż bezbarwny do żółtawego
- wstrzykiwacz upuszczono lub jest uszkodzony w widoczny sposób.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Zinbryta jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim uczuleniem w wywiadzie (np. wstrząs anafilaktyczny lub reakcje rzekomoanafilaktyczne) na wszystkie rodzaje daklizumabu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Zinbryta wymienioną w punkcie 6.1.

Występująca wcześniej choroba wątroby lub zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uszkodzenie wątroby

W związku z ryzykiem uszkodzenia wątroby, stosowanie produktu Zinbryta jest ograniczone (patrz punkt 4.1). U pacjentów leczonych produktem Zinbryta wystąpiły przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby w tym zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy oraz śmiertelne przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby i piorunującej niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8). Przypadki te występowały krótko po rozpoczęciu leczenia, u pacjentów otrzymujących powtarzające się cykle leczenia oraz kilka miesięcy po przerwaniu leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Zinbryta należy zmierzyć aktywność aminotransferaz (AlAT i AspAT) w surowicy oraz stężenie bilirubiny całkowitej, a także zbadać pacjentów w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B) oraz C (WZW C). Nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą ≥ 2 krotnie górną granicę normy (GGN) i jest ono przeciwwskazane u pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). W przypadku pacjentów z WZW B lub WZW C zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu WZWB i WZW C. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów z istniejącymi równocześnie innymi chorobami autoimmunologicznymi w wywiadzie, innymi niż stwardnienie rozsiane.

Aktywność aminotransferaz w surowicy oraz stężenie bilirubiny całkowitej należy monitorować co najmniej raz w miesiącu, w jak najkrótszym czasie przed podaniem produktu i częściej, jeżeli jest to wskazane klinicznie w trakcie leczenia i przez okres do sześciu miesięcy od podania ostatniej dawki produktu Zinbryta. U pacjentów, u których aktywność AlAT lub AspAT przekracza > 3 krotnie GGN zaleca się przerwanie leczenia, niezależnie od wyniku stężenia bilirubiny.

Należy poinformować pacjentów o ryzyku uszkodzenia wątroby, konieczności okresowych badań oraz o objawach przedmiotowych i podmiotowych sugerujących zaburzenia czynności wątroby.

W przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych lub podmiotowych sugerujących zaburzenia czynności wątroby (np. niewyjaśnione nudności, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, brak łaknienia lub żółtaczka i (lub) ciemny mocz) zaleca się natychmiastowy pomiar aktywności aminotransferaz w surowicy i jeżeli jest to wskazane, przerwanie leczenia produktem Zinbryta oraz niezwłoczne skierowanie pacjenta do hepatologa.

Należy rozważyć przerwanie leczenia, jeżeli nie została osiągnięta wystarczająca odpowiedź kliniczna lub pacjent nie przestrzega zaplanowanych wymaganych badań czynności wątroby.

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania równocześnie z produktem Zinbryta produktów leczniczych o znanym działaniu hepatotoksycznym, włączając w to produkty dostępne bez recepty oraz suplementy ziołowe (patrz punkt 4.5).

W części „Informacje dla lekarzy i pacjentów” poniżej znajdują się szczegółowe wytyczne dla lekarzy dotyczące zarządzania ryzykiem zaburzeń czynności wątroby oraz Karta Pacjenta, których użycie zaleca się w przypadku przepisywania tego produktu leczniczego.

Informacje dla lekarzy i pacjentów

Wszyscy lekarze, którzy zamierzają przepisywać produkt Zinbryta muszą zapoznać się z treścią wytycznych dotyczących zarządzania ryzykiem zaburzeń czynności wątroby dotyczących tego produktu.

Lekarz powinien omówić z pacjentami ryzyko uszkodzenia wątroby i udostępnić im Kartę Pacjenta.

Karta zawiera informacje na temat ryzyka ciężkiego uszkodzenia wątroby oraz jego możliwych objawów, tak aby pacjenci wiedzieli, kiedy powinni skontaktować się z lekarzem. W Karcie wyjaśniono także, dlaczego konieczne jest monitorowanie czynności wątroby oraz dlaczego ważne jest zgłaszanie się na comiesięczne badania krwi.

Działania niepożądane dotyczące skóry

W trakcie leczenia produktem Zinbryta zgłaszano skórne działania niepożądane, w tym ciężkie (np. złuszcząca wysypka lub zapalenie skóry, toksyczne wykwity). Skórne działania niepożądane zwykle ustępowały po zastosowaniu standardowego leczenia, w tym leczenia miejscowymi lub układowymi kortykosteroidami. W przypadku wystąpienia rozsianej wysypki lub wysypki z silnym stanem zapalnym może być wymagane skierowanie do dermatologa i przerwanie podawania produktu Zinbryta (patrz punkt 4.8).

Depresja

Produkt Zinbryta należy podawać ostrożnie pacjentom z występującymi w przeszłości lub obecnie zaburzeniami depresyjnymi. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi prowadzącemu każdego nowego objawu depresji i (lub) myśli samobójczych lub nasilenia istniejących objawów. W przypadku wystąpienia ciężkiej depresji i (lub) myśli samobójczych należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Zinbryta (patrz punkt 4.8).

Zakażenia

W trakcie leczenia produktem Zinbryta zgłaszano zakażenia, w tym ciężkie (np. zapalenie płuc i zapalenie oskrzeli). W przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia może okazać się niezbędne czasowe zaprzestanie leczenia produktem Zinbryta do czasu ustąpienia infekcji.

U pacjentów leczonych produktem Zinbryta odnotowano zakażenia prątkami gruźlicy. U pacjentów, którzy chorowali na gruźlicę lub żyjących na obszarach endemicznego występowania tej choroby, przed rozpoczęciem leczenia powinny być wykonane badania przesiewowe w kierunku czynnej gruźlicy, a pacjenci powinni być monitorowani w trakcie leczenia.

W przypadku pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem należy rozważyć opóźnienie w rozpoczęciu leczenia produktem Zinbryta (patrz punkt 4.8).

Produktu Zinbryta nie badano u pacjentów z niedoborem odporności.

Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna

U pacjentów leczonych produktem Zinbryta zgłaszano występowanie autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej, która ustępowała po zastosowaniu standardowego leczenia i przerwaniu podawania produktu Zinbryta.

Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej (np. błądź, zmęczenie, ciemny mocz, żółtaczka, duszność), należy rozważyć zwrócenie się do specjalisty i przerwanie stosowania produktu Zinbryta (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit

W trakcie leczenia produktem Zinbryta zgłaszano przypadki zapalenia jelita grubego. Objawy ustępowały po przerwaniu leczenia produktem Zinbryta i wdrożeniu standardowej terapii.

W przypadku wystąpienia objawów zapalenia jelita grubego (takich jak ból brzucha, gorączka, utrzymująca się biegunka) wskazane jest skierowanie pacjenta do specjalisty (patrz punkt 4.8).

Limfopenia

W badaniach klinicznych dotyczących produktu Zinbryta limfopenia miała na ogół charakter od łagodnego do umiarkowanego ($\geq 500/\text{mm}^3$). W trakcie badań klinicznych z zastosowaniem produktu Zinbryta nie obserwowano utrzymującej się ciężkiej limfopenii ($< 500/\text{mm}^3$). Ze względów ostrożności zaleca się jednak wykonywanie morfologii krwi z rozmazem co 3 miesiące.

Nie ustalono, jakie ryzyko wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. PML - Progressive Multifocal Leukoencephalopathy) związane jest z leczeniem produktem Zinbryta.

Ostrzeżenia związane z substancjami pomocniczymi

Jedna dawka tego produktu leczniczego zawiera 0,14 mmol sodu. Produkt ten jest zasadniczo „wolny od sodu”, więc mogą go stosować osoby na diecie niskosodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Oczekuje się, że produkt Zinbryta nie będzie metabolizowany przez enzymy wątrobowe ani wydalany przez nerki. Istnieją ograniczone dane dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Zinbryta i leków stosowanych w leczeniu objawowym stwardnienia rozsianego.

Uszkodzenie wątroby

U pacjentów przyjmujących produkt Zinbryta z innymi lekami o działaniu hepatotoksycznym występowały przypadki uszkodzenia wątroby, chociaż rola tych produktów leczniczych jest niejasna. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktów leczniczych o znanym potencjale hepatotoksycznym równocześnie z produktem Zinbryta, włączając w to produkty dostępne bez recepty oraz preparaty ziołowe (patrz punkt 4.4).

Szczepienia

Nie badano bezpieczeństwa szczepień żywymi szczepionkami wirusowymi w trakcie leczenia produktem Zinbryta. Nie są wskazane szczepienia żywymi szczepionkami w trakcie leczenia ani przez okres do 4 miesięcy od zakończenia leczenia.

W badaniu klinicznym u pacjentów ($n=90$) stosujących długotrwałe leczenie produktem Zinbryta wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna na inaktywowaną trójwalentną szczepionkę sezonową przeciwko grypie. Stopień odpowiedzi immunologicznej na sezonową szczepionkę przeciwko grypie i odsetek pacjentów, u których stwierdzono serokonwersję i seroprotekcję były takie same jak w przypadku zdrowych ochotników. Pacjenci stosujący produkt Zinbryta mogą otrzymywać zabite szczepionki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania produktu Zinbryta u kobiet w ciąży są ograniczone. W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Zinbryta powinien być stosowany w ciąży wyłącznie, jeżeli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Z dostępnych danych toksykologicznych dotyczących małp *cynomolgus* wynika, że daklizumab beta jest wydzielany do mleka tych małp (szczegóły patrz punkt 5.3). Nie wiadomo jednak, czy produkt Zinbryta przenika do mleka ludzkiego. Mimo że ludzkie przeciwciała klasy IgG przenikają do ludzkiego mleka, z opublikowanych danych wynika, że przeciwciała obecne w mleku ludzkim nie przenikają do układu krążenia noworodka i niemowlęcia w znaczących ilościach. Nie można w związku z tym wykluczyć ryzyka dla noworodka lub niemowlęcia.

W przypadku kobiet pragnących karmić piersią w trakcie leczenia produktem Zinbryta należy rozważyć korzyści płynące z karmienia piersią dla dziecka w porównaniu z korzyściami wynikającymi z terapii dla matki.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano wpływu na płodność u samców ani samic, ocenianego przy użyciu wskaźników płodności (patrz punkt 5.3). Brak danych na temat wpływu produktu Zinbryta na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Zinbryta nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniu kontrolowanym placebo (badanie SELECT) 417 pacjentów otrzymywało produkt Zinbryta (150 mg, n=208; 300 mg, n=209; co 4 tygodnie) przez okres do 1 roku. W badaniu z aktywnym komparatorem (badanie DECIDE) 919 pacjentów otrzymywało produkt Zinbryta (150 mg, co 4 tygodnie), a 922 pacjentów otrzymywało interferon beta-1a, podawany domięśniowo (30 mikrogramów co tydzień) przez okres od 2 do 3 lat.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia produktem Zinbryta należały działania niepożądane ze strony wątroby, w tym zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (5%), oraz skórne działania niepożądane (4%) (patrz punkt 4.4).

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: wysypka, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), depresja, zapalenie nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, grypa, ból jamy ustnej i gardła oraz limfadenopatia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminologią MedDRA oraz klasyfikacją układów i narządów według częstości występowania. W obrębie grup działania niepożądane przedstawione są według zmniejszającej się ciężkości. Częstość występowania działań niepożądanych jest wyrażona według następujących kategorii:

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane dla produktu Zinbryta 150 mg

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych†	Bardzo często
	Zapalenie nosogardzieli†	Bardzo często
	Zapalenie płuc	Często
	Zakażenia dróg oddechowych	Często
	Zapalenie oskrzeli	Często
	Zakażenia wirusowe	Często
	Grypa†	Często
	Zapalenie krtani	Często
	Zapalenie migdałków†	Często
	Zapalenie gardła	Często
	Zapalenie mieszków włosowych	Często
	Nieżyt błony śluzowej nosa*	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfadenopatia†	Często
	Zapalenie węzłów chłonnych	Często
	Niedokrwistość*	Często
	Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Sarkoidoza	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Depresja*	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła†	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
	Zapalenie okrężnicy	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry	Często
	Atopowe zapalenie skóry	Często
	Wyprysk†	Często
	Łuszczyca	Często
	Łojotokowe zapalenie skóry†	Często
	Łuszczenie się skóry	Często
	Wysypka*†	Często
	Wysypka plamisto-grudkowa	Często
	Trądzik†	Często
	Rumień	Często
	Świąd	Często
	Suchość skóry	Często
	Złuszczająca wysypka	Niezbyt często
	Toksyczne wykwity	Niezbyt często
	Wyprysk pienneżkowaty	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka*	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Bardzo często
	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	Niezbyt często
	Piorunujące zapalenie wątroby	Nieznana
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby limfocytów	Często

*Zaobserwowano z częstością $\geq 2\%$ większą niż w przypadku placebo† Zaobserwowano z częstością $\geq 2\%$ większą niż w przypadku interferonu beta-1a (podawanego domięśniowo)

Opis wybranych działań niepożądanych

Uszkodzenie wątroby

U pacjentów leczonych produktem Zinbryta obserwowano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, w tym śmiertelne przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby oraz piorunującej niewydolności wątroby. Ciężkie działania niepożądane, takie jak autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczkę obserwowano w badaniach klinicznych u 1,7% pacjentów.

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększoną aktywność aminotransferaz w surowicy w dowolnym momencie leczenia i przez okres do sześciu miesięcy od podania ostatniej dawki produktu Zinbryta. U większości pacjentów obserwowano niewielkie zwiększenie, które było równe lub przekraczało GGN nie więcej niż 3 krotnie i ustępowało samoistnie. W badaniach klinicznych zwiększenie aktywności ALAT lub AspAT występowało częściej u pacjentów leczonych produktem Zinbryta w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo lub interferon beta-1a (podawany domięśniowo). Częstość przerywania leczenia z powodu zaburzeń czynności wątroby związanych z produktem wynosiła 5% u pacjentów otrzymujących produkt Zinbryta i 4% u pacjentów leczonych interferonem beta-1a (podawanym domięśniowo).

Tabela 2. Sumaryczna częstość występowania nagłego zwiększenia aktywności ALAT lub AspAT (w oparciu o dane laboratoryjne) obserwowanego w badaniach klinicznych

	Daklizumab 150 mg (N=1943)	Interferon beta-1a (N=922)	Placebo (N=204)
Całkowite narażenie (pacjento-lata)	7011	1884	210
≥ 3 x GGN	13,6%	8,5%	3,4%
> 5 x GGN	9,0%	3,4%	0,5%
> 10 x GGN	4,3%	1,3%	0,0%
> 20 x GGN	1,4%	0,4%	0,0%
AspAT lub ALAT ≥ 3 x GGN ORAZ bilirubina całkowita ≥ 2 x GGN	0,77%	0,1%	0,5%

Działania niepożądane dotyczące skóry

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących produkt Zinbryta częściej występowały działania niepożądane dotyczące skóry [18% w grupie leczonej produktem Zinbryta i 13% w grupie otrzymującej placebo; 37% w grupie leczonej produktem Zinbryta i 19% w grupie otrzymującej interferon beta-1a (podawany domięśniowo)] oraz ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry [<1% w grupie leczonej produktem Zinbryta i 0% w grupie placebo; 2% w grupie leczonej produktem Zinbryta i <1% w grupie otrzymującej interferon beta-1a (podawany domięśniowo)] w porównaniu z placebo i interferonem beta-1a (podawanym domięśniowo).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych dotyczących skóry należały wysypka, zapalenie skóry i wyprysk. U większości pacjentów działania niepożądane dotyczące skóry miały charakter łagodny lub umiarkowany. Odsetek pacjentów przerywających leczenie produktem Zinbryta z powodu działań niepożądanych dotyczących skóry wynosił 4%.

Depresja

W badaniach klinicznych produkt Zinbryta zwiększał częstość występowania depresji [5% w grupie leczonej produktem Zinbryta i 1% w grupie placebo; 8% w grupie leczonej produktem Zinbryta i 6% w grupie otrzymującej interferon beta-1a (podawany domięśniowo)]; częstość występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z depresją u pacjentów otrzymujących produkt Zinbryta wynosiła <1%.

Zakażenia

W badaniach klinicznych produkt Zinbryta zwiększał częstość występowania zakażeń [50% w grupie leczonej produktem Zinbryta i 44% w grupie placebo; 65% w grupie leczonej produktem Zinbryta i 57% w grupie otrzymującej interferon beta-1a (podawany domięśniowo)] oraz ciężkich zakażeń [3% w grupie leczonej produktem Zinbryta i 0% w grupie placebo; 4% w grupie leczonej produktem Zinbryta i 2% w grupie leczonej interferonem beta-1a (podawanym domięśniowo)] w porównaniu z placebo i interferonem beta-1a (podawanym domięśniowo). Do najczęściej występujących zakażeń należały zakażenia górnych dróg oddechowych i zakażenia wirusowe. Mediana czasu trwania była podobna we wszystkich grupach. Częstość występowania zakażeń i ciężkich zakażeń nie zwiększała się z upływem czasu. Większość pacjentów, u których wystąpiły zakażenia, kontynuowała leczenie produktem Zinbryta. Odsetek pacjentów przerywających leczenie produktem Zinbryta z powodu zakażeń wynosił <1%.

Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna

W badaniach klinicznych u < 1% pacjentów leczonych produktem Zinbryta zgłaszano występowanie autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej.

Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększoną częstość występowania ciężkiego zapalenia jelita grubego (<1%) u pacjentów przyjmujących produkt Zinbryta.

Limfadenopatia

W badaniach klinicznych produkt Zinbryta zwiększał częstość występowania limfadenopatii, której początek obserwowano w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Odsetek pacjentów przerywających leczenie produktem Zinbryta z powodu limfadenopatii wynosił <1%. Większość pacjentów, u których wystąpiła limfadenopatia kontynuowała leczenie produktem Zinbryta. W większości przypadków limfadenopatia ustępowała w ciągu 3 miesięcy.

Immunogenność

W badaniu DECIDE (patrz punkt 5.1) pacjentów badano na obecność przeciwciał przeciwelekowych (przeciwko daklizumabowi beta) w tygodniu 4., a następnie co około 3 miesiące. Powstałe w trakcie leczenia przeciwciała przeciwelekowe i przeciwciała neutralizujące obserwowano, odpowiednio, u 19% (175/913) i 8% (71/913) pacjentów. W większości przypadków odpowiedź związana z powstaniem przeciwciał przeciwelekowych w trakcie leczenia miała charakter przemijający (12% [110/913]); w pozostałych przypadkach (7% [65/913]) odpowiedź ta się utrzymywała. Pośród nadających się do oceny pacjentów większość przypadków odpowiedzi związanej z powstaniem przeciwciał przeciwelekowych w trakcie leczenia miała charakter przemijający (6% [56 of 913]) a u 2% pacjentów (15 z 913) odpowiedź ta się utrzymywała. Odpowiedź związana z powstaniem przeciwciał przeciwelekowych w trakcie leczenia i przeciwciał neutralizujących na ogół występowała w pierwszym roku leczenia, a jej częstość malała wraz z kontynuacją leczenia produktem Zinbryta.

U pacjentów, u których doszło do wytworzenia neutralizujących przeciwciał, klirens daklizumabu beta zwiększył się średnio o 19% (patrz punkt 5.2). Nie zaobserwowano wyraźnej korelacji między wytworzeniem przeciwciał przeciwelekowych i przeciwciał neutralizujących z odpowiedzią kliniczną, działaniami niepożądanymi lub profilem farmakodynamicznym daklizumabu beta.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie związane z przedawkowaniem jest ograniczone. Nie oceniano bezpieczeństwa dawek powyżej 300 mg podawanych podskórnio ani dawek powyżej 400 mg podawanych dożylnie. Dawki do tej wielkości były dobrze tolerowane i nie obserwowano objawów ostrej toksyczności. Oczekuje się, że potencjalne działania niepożądane powyżej tej wielkości będą zgodne z profilem bezpieczeństwa daklizumabu beta w leczeniu SM.

Postępowanie

W razie przedawkowania pacjenci mogą wymagać pomocy lekarskiej i odpowiedniego leczenia wspomagającego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC01

Mechanizm działania

Daklizumab beta to humanizowane monoklonalne przeciwciało IgG1, które wiąże się z antygenem CD25 (IL-2R α), blokując przyłączanie IL-2 do CD25. Daklizumab beta moduluje szlak sygnałowy IL-2 poprzez blokowanie sygnałów receptora IL-2 o wysokim powinowactwie, zależnego od CD-25, w rezultacie czego możliwa jest większa sygnalizacja przez receptor IL-2 o średnim powinowactwie. Kluczowe efekty tego modulowania szlaku sygnałowego IL-2, potencjalnie związane z działaniem terapeutycznym daklizumabu beta w SM, obejmują selektywny antagonizm aktywowanych limfocytów T oraz ekspansję immunoregulujących komórek NK CD56^{bright} (ang. NK - Natural Killer), co, jak wykazano, selektywnie zmniejsza liczbę zaktywowanych limfocytów T. Uważa się, że te działania immunomodulujące daklizumabu beta zmniejszają patologię OUN w SM i, co za tym idzie, zmniejszają częstość występowania rzutów i progresję niepełnosprawności.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych farmakodynamiczne działanie produktu Zinbryta w dawce 150 mg podawanego podskórnio co 4 tygodnie było zgodne z modulacją sygnałów IL-2, o czym świadczyły szybkie i utrzymujące się wysycenie docelowych receptorów CD25 na krążących limfocytach T i utrzymujące się około dwukrotne zwiększenie stężenia IL-2 w surowicy. Dodatkowo, zwiększenie liczby komórek NK CD56^{bright} i zmniejszenie regulatorowych limfocytów T (definiowanych jako komórki CD4⁺CD127^{low}FoxP3⁺ T) zaobserwowano w ciągu 2 tygodni od podania pierwszej dawki, z utrzymującym się 5-krotnym zwiększeniem liczby komórek NK CD56^{bright} powyżej stanu wyjściowego i około 60% zmniejszeniem liczby regulatorowych limfocytów T w fazie leczenia, z powrotem do poziomu wyjściowego po około 20 - 24 tygodniach od ostatniej dawki. W trakcie leczenia produktem Zinbryta średnia liczba komórek w przypadku głównych komórek układu odpornościowego (limfocyty T, B i NK) utrzymywała się w normie; całkowita liczba limfocytów T i B zmniejszyła się średnio o $\leq 10\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w pierwszym roku leczenia. Całkowita liczba limfocytów powróciła do wartości wyjściowej po około 8 - 12 tygodniach od podania ostatniej dawki produktu Zinbryta (150 mg). Całkowitą liczbę limfocytów $< 0,8 \times 10^9$ komórek/l (stopnia 2 wg CTCAE (ang. CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events) [*Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych*]; co najmniej jeden pomiar) stwierdzono u 4% pacjentów otrzymujących placebo i u 5% pacjentów otrzymujących produkt Zinbryta w badaniu SELECT, oraz u 9% pacjentów otrzymujących interferon beta-1a (podawany domięśniowo) i u 8% pacjentów otrzymujących produkt Zinbryta w badaniu DECIDE. Całkowita liczba komórek NK zwiększyła się około 1,5-krotnie w rezultacie zmiany w liczbie komórek NK CD56^{bright}.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Zinbryta wykazano w dwóch badaniach (SELECT i DECIDE) z udziałem pacjentów z RSM. W randomizowanym badaniu SELECT, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w grupach równoległych z kontrolą placebo, pacjenci otrzymywali produkt Zinbryta w dawce 150 mg (n=208) lub 300 mg (n=209) lub placebo (n=204) co 4 tygodnie przez 52 tygodni. W randomizowanym badaniu DECIDE z aktywnym komparatorem pacjentom podawano produkt Zinbryta 150 mg co 4 tygodnie (n=919) lub interferon beta-1a (domięśniowo) w dawce 30 mikrogramów raz w tygodniu (n=922), przez okres od 2 do 3 lat (96 do 144 tygodni). Plan badania i charakterystyka wyjściowa przedstawione są w tabeli 3 poniżej.

Tabela 3: Plan badania i charakterystyka wyjściowa dla badań SELECT i DECIDE

Nazwa badania	SELECT	DECIDE
Plan badania		
Leczenie	52 tygodni	96 do 144 tygodni
Historia choroby	Pacjenci z RSM, z co najmniej 1 rzutem (klinicznym lub stwierdzonym na podstawie MRI) w ciągu 1 roku przed randomizacją oraz z wynikiem w skali EDSS wynoszącym 0 – 5,0. W przypadku badania DECIDE, co najmniej 2 rzuty (z których jeden był rzutem klinicznym) w ciągu ostatnich 3 lat.	
Charakterystyka wyjściowa		
Średni wiek (w latach)	35,7	36,3
Średni czas trwania choroby (w latach)	4,1	4,2
Średnia liczba rzutów w ostatnich 12 miesiącach przed badaniem	1,4	1,6
Średni wynik w skali EDSS	2,5	2,0
Odsetek z wynikiem w skali EDSS $\geq 3,5$	36%	30%
Odsetek z co najmniej 1 zmianą po wzmocnieniu gadolinem (średni)	44% (1,8)	46% (2,1)
Odsetek z co najmniej 2 rzutami w ciągu roku przed włączeniem do badania	31%	46%
Odsetek pacjentów wcześniej stosujących DMT(%)	20%	41%

Wyniki badania SELECT przedstawione są w tabeli 4. Leczenie produktem Zinbryta w dawce 150 mg co 4 tygodnie istotnie zmniejszało roczny wskaźnik rzutów (ang. ARR - Annualised Relapse Rate) w porównaniu z placebo oraz ryzyko nawrotów w porównaniu z placebo. Ponadto odnotowano statystycznie istotny wpływ na potwierdzoną progresję niepełnosprawności po 24 tygodniach u pacjentów leczonych produktem Zinbryta, wśród których współczynnik ryzyka wyniósł 0,24 [95% CI: 0,09, 0,63]. Dawka 300 mg nie zapewniała dodatkowych korzyści w porównaniu z dawką 150 mg.

Tabela 4: Wyniki badań klinicznych i wyniki badań MRI w badaniu SELECT (po 52 tygodniach)

	Placebo	Zinbryta 150 mg	p-wartość
Kliniczne punkty końcowe			
Liczba pacjentów	196	201	
Roczny wskaźników rzutów	0,458	0,211	
Współczynnik częstości [95% CI]		0,461 [0,318, 0,668]	p<0,0001
Odsetek pacjentów bez rzutów	64%	81%	
Współczynnik ryzyka* [95% CI]		0,45 [0,30, 0,67]	p<0,0001
Odsetek przypadków 24-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności	11%	2,6%	
Współczynnik ryzyka [95% CI]		0,24 [0,09, 0,63]	p=0,0037
Odsetek przypadków 12-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności	13%	6%	
Współczynnik ryzyka [95% CI]		0,43 [0,21, 0,88]	p=0,0211
Średnia zmiana wyniku w skali MSIS-29	Pogorszenie o 3 punkty	Poprawa o 1 punkt	p=0,0008
Punkty końcowe MRI[#]			
Średnia liczba nowych lub nowo powiększających się hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych	8,13	2,4	
Współczynnik cech zmian [95% CI]		0,30 [0,22, 0,40]	p<0,0001
Średnia liczba nowych zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem między 8. a 24. tygodniem (w comiesięcznych badaniach MRI)	4,79	1,46	
Współczynnik cech zmian [95% CI]		0,31 [0,20, 0,48]	p<0,0001

* Współczynnik ryzyka wystąpienia nawrotu

[#] Do analiz MRI wykorzystano zbiory danych możliwe do oceny punktów końcowych; zmiany w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem: badanie MRI w populacji *intent to treat*.

W tabeli 5 i na rysunkach 1 - pokazano wyniki badania DECIDE. Produkt Zinbryta istotnie zmniejszał ARR i ryzyko wystąpienia nawrotu w porównaniu z pacjentami leczonymi interferonem beta-1a (podawanym domięśniowo). Ponadto odnotowano statystycznie istotny wpływ na potwierdzoną progresję niepełnosprawności po 24 tygodniach u pacjentów leczonych produktem Zinbryta, wśród których współczynnik ryzyka wyniósł 0,73 [95% CI: 0,55, 0,98]. W tygodniu 96 pacjenci leczeni produktem Zinbryta wykazywali statystycznie istotne zmniejszenie liczby nowych lub nowo

powiększających się hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, liczby nowych zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem oraz średniej liczby nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych. Dodatkowo produkt Zinbryta zmniejszał klinicznie istotne pogorszenie wpływu SM na jakość życia w ocenie pacjentów (pogorszenie o $\geq 7,5$ punktu w tygodniu 96 w porównaniu ze stanem wyjściowym wg skali MSIS-29) w porównaniu z interferonem beta-1a (podawanym domięśniowo).

Tabela 5: Wyniki badań klinicznych i wyniki badań MRI w badaniu DECIDE (96 do 144 tygodni)
(Wartości odnoszą się do wyników w tygodniu 96, o ile nie zaznaczono inaczej.)

	Interferon beta-1a (podawany domięśniowo) 30 mikrogramów	Zinbryta 150 mg	p-wartość
Kliniczne punkty końcowe			
Liczba pacjentów	922	919	
Roczny wskaźników rzutów * Współczynnik częstości* [95% CI]	0,393	0,216 0,550 [0,469, 0,645]	p<0,0001
Odsetek pacjentów bez nawrotów Współczynnik ryzyka #* [95% CI]	59%	73% 0,59 [0,50 0,69]	p<0,0001
Odsetek przypadków 24-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności Współczynnik ryzyka* [95% CI]	12%	9% 0,73 [0,55 0,98]	p=0,03
Odsetek przypadków 12-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności Współczynnik ryzyka* [95% CI]	14%	12% 0,84 [0,66, 1,07]	p=0,16
Odsetek pacjentów z klinicznie istotnym pogorszeniem wyniku w skali MSIS-29 ($\geq 7,5$ punktu) Iloraz szans [95% CI]	23%	19% 0,76 [0,60 0,95]	p=0,018
Punkty końcowe MRI†			
Średnia liczba nowych lub nowo powiększających się hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych Współczynnik cech zmian [95% CI]	9,44	4,31 0,46 [0,39, 0,53]	p<0,0001
Średnia liczba nowych zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem Iloraz szans [95% CI]	1,0	0,4 0,25 [0,20, 0,32]	p<0,0001

Średnia liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych	4,43	2,13	
Współczynnik cech zmian [95% CI]		0,48 [0,42, 0,55]	p<0,0001

*Odsetki i zmniejszenie ryzyka/punkty końcowe obliczane są przez okres leczenia do 144 tygodnia.

Współczynnik ryzyka wystąpienia nawrotu.

† Do analiz MRI wykorzystano zbiory danych możliwe do oceny punktów końcowych.

Analizy podgrup w badaniach SELECT i DECIDE wykazały podobne działanie produktu Zinbryta w porównaniu z placebo i interferonem beta-1a (podawanym domięśniowo) we wszystkich podgrupach definiowanych wg cech demograficznych i cech charakterystycznych choroby. W badaniu DECIDE analizy podgrup wykazały statystycznie istotne zmniejszenie wskaźnika ARR i liczby nowych lub nowo powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych w porównaniu z interferonem beta-1a (podawanym domięśniowo) we wszystkich podgrupach (płeć, wiek, wcześniejsze leczenie DMT i poziom aktywności choroby).

Choć wpływ na progresję niepełnosprawności obserwowano głównie u pacjentów z wyjściowym wynikiem EDSS < 3,5, dowody na skuteczność produktu odnotowano u pacjentów z nawracającą wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego definiowanych jako pacjenci z wyjściowym wynikiem EDSS ≥ 3,5 i przynajmniej jedną z następujących trzech cech: potwierdzonym pogorszeniem wyniku EDSS po 24 tygodniach, ≥ 20% pogorszeniem wyników testu oceny sprawności kończyn dolnych (T25FW) lub ≥ 20 % pogorszeniem wyników testu 9-Hole Peg Test (9-HPT).

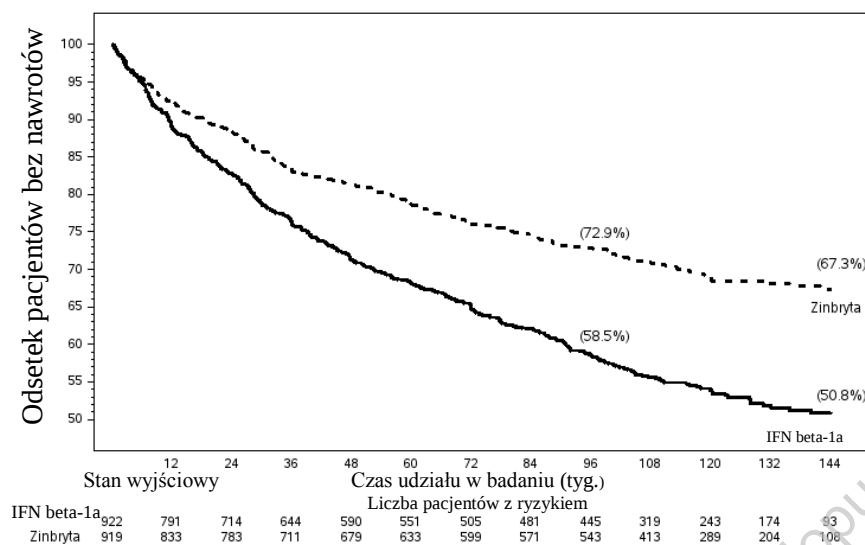
Skuteczność u pacjentów z bardzo aktywną chorobą

Bardzo aktywną chorobę definiowano w następujący sposób:

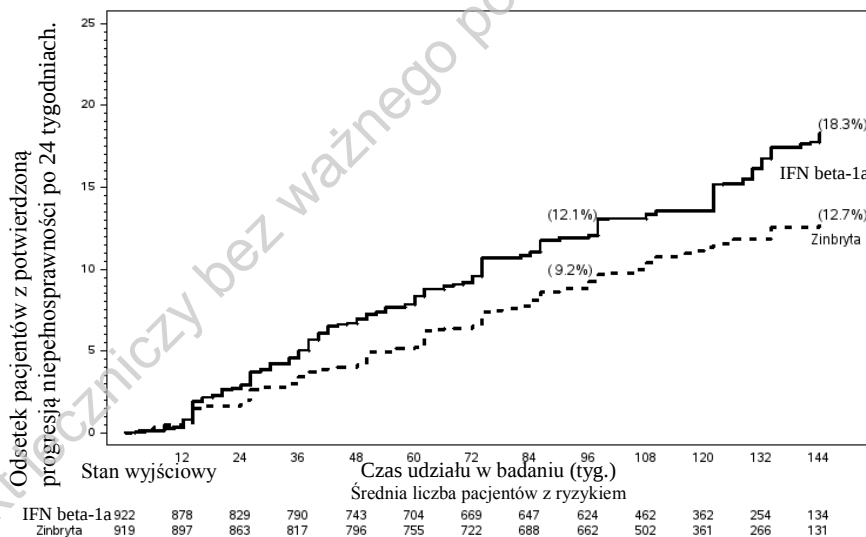
- pacjenci z co najmniej 2 rzutami w ciągu 1 roku i co najmniej 1 zmianą po wzmocnieniu gadolinem w badaniu MRI lub
- pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź na cały i odpowiedni (trwający co najmniej 1 rok) kurs leczenia DMT z co najmniej 1 rzutem w ciągu ostatniego roku w trakcie leczenia oraz co najmniej 9 zmianami hiperintensywnymi w obrazach T2-zależnych lub co najmniej 1 zmianą po wzmocnieniu gadolinem lub taką samą lub zwiększoną częstością rzutów w ciągu ostatniego roku w porównaniu z poprzednimi 2 latami.

Dane z badania klinicznego DECIDE wykazały działanie terapeutyczne w podgrupie z bardzo aktywną chorobą. W porównaniu z leczeniem domięśniowym interferonem beta-1a (n=440), produkt Zinbryta (n=404) powodował zmniejszenie wskaźnika ARR (współczynnik częstości 0,52 [95% CI: 0,42, 0,64]; p<0,0001), liczby nowych lub nowo powiększających się hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych (współczynnik cech zmian 0,46 [95% CI: 0,37, 0,57]; p<0,0001) oraz 24-tygodniowej potwierdzonej progresji (współczynnik ryzyka 0,60 [95% CI: 0,40, 0,89]; p=0,012).

Rys. 1: Odsetek pacjentów bez nawrotów (badanie DECIDE)



Rys. 2: Odsetek pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności po 24 tygodniach (badanie DECIDE)



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Zinbryta w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu stwardnienia rozsianego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę daklizumabu beta opisuje się zastosowaniem modelu dwukompartamentowego z wchłanianiem i eliminacją pierwszego rzędu.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu daklizumabu beta mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (T_{max}) wynosiła od 5 do 7 dni. Całkowita biodostępność daklizumabu beta w dawce 150 mg w podaniu podskórnym wynosiła ok. 90% na podstawie populacyjnej farmakokinetycznej analizy typu *cross study* podawania podskórnego i dożylnego.

Dystrybucja

Po podskórnym podaniu daklizumabu beta 150 mg co 4 tygodnie stężenie daklizumabu beta w surowicy w stanie stacjonarnym było osiągane po czwartej dawce, a daklizumab beta akumulował się do stężenia około 2,5-krotnie większego w porównaniu z pojedynczą dawką. W stanie stacjonarnym wartości średniego maksymalnego stężenia daklizumabu beta w surowicy (C_{max}), minimalnego stężenia w surowicy (C_{min}) oraz pola pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy od czasu w przedziale dawkowania (AUC_{tau}) wynosiły odpowiednio 30 mikrogramów/ml, 15 mikrogramów/ml i 640 dobę*mikrogramów /ml, z różnorodnością osobniczą (% CV) wynoszącą około 40%.

Na podstawie populacyjnej farmakokinetycznej analizy typu *cross study* stwierdzono, że objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym daklizumabu beta wynosi 6,34 l u pacjenta o masie ciała 68 kg (przybliżona wartość mediany u ocenianych pacjentów). Mała objętość dystrybucji sugeruje, że daklizumab beta ulega dystrybucji głównie w przestrzeni naczyniowej i śródmiąższowej.

Metabolizm

Dokładny szlak metaboliczny daklizumabu beta nie został opisany. Oczekuje się, że jako monoklonalne przeciwciało IgG1 daklizumab beta będzie metabolizowany do peptydów i aminokwasów w ten sam sposób co endogenne IgG. Oczekuje się, że produkt daklizumab beta nie będzie metabolizowany przez enzymy wątrobowe takie jak izoenzymy CYP (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Oczekuje się, jako monoklonalne przeciwciało IgG1 daklizumab beta nie będzie wydalany przez nerki.

Na podstawie populacyjnej farmakokinetycznej analizy typu *cross study* stwierdzono, że klirens daklizumabu beta wynosi 0,212 l/dobę, z okresem półtrwania w fazie terminalnej wynoszącym około 21 dni. Klirens daklizumabu beta u pacjentów, u których doszło do wytworzenia przeciwciał neutralizujących, był średnio o 19% wyższy (patrz punkt 4.8 Immunogenność).

Liniowość lub nieliniowość

Zgodnie z wynikami z indywidualnych badań, populacyjna farmakokinetyczna analiza typu *cross* wykazała, że ekspozycja na daklizumab beta jest większa niż proporcjonalnie do dawki w zakresie 50 mg do 100 mg w podaniu podskórnym i jest proporcjonalna do dawki w zakresie 100 mg do 300 mg w podaniu podskórnym.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W badanych schematach dawkowania daklizumabu beta 150 mg i 300 mg podawanego podskórnym co 4 tygodnie pacjentom z SM, nie zaobserwowano wyraźnego związku między ekspozycją na daklizumab beta a klinicznymi punktami końcowymi skuteczności (ARR, zmiany w obrazach T2-zależnych i zmiany po wzmocnieniu gadolinem) ani istotnymi punktami końcowymi bezpieczeństwa (ciężkie zakażenia, umiarkowane lub ciężkie skórne działania niepożądane oraz aktywności AspAT lub AlAT > 5-krotnie wyższe niż ULN).

Populacje szczególne

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki daklizumabu beta u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Nie oczekuje się, że daklizumab beta będzie wydalany przez nerki lub metabolizowany przez enzymy wątrobowe (patrz punkt 4.2).

Masa ciała

Na podstawie populacyjnej farmakokinetycznej analizy typu *cross study* stwierdzono, że masa ciała odpowiadała za mniej niż 40% różnorodności osobniczej, jeśli chodzi o klirens daklizumabu beta. W badaniu DECIDE nie zaobserwowano żadnych istotnych różnic w skuteczności lub bezpieczeństwie stosowania między podgrupami pacjentów z SM podzielonych na kwartyle wg masy ciała.

Wiek i płeć

Wyniki populacyjnej farmakokinetycznej analizy typu *cross study* nie wskazują, aby na farmakokinetykę daklizumabu beta wpływał wiek (zakres: 18 do 66 lat; n=1670) ani płeć (n = 567 mężczyzn i 1103 kobiet).

Rasa

Nie stwierdzono żadnych różnic w farmakokinetyce między zdrowymi ochotnikami z Japonii i osobami rasy kaukaskiej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania prowadzono na małpach *cynomolgus* ze względu na specyficzność wiązania się daklizumabu beta, który wiąże się wyłącznie z antygenem CD25 u człowieka lub ssaków naczelnych.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzano badań dotyczących rakotwórczości daklizumabu beta. W dwóch 9-miesięcznych badaniach na małpach nie zaobserwowano tkanek ze zmianami przednowotworowymi lub nowotworowymi.

Genotoksyczność

Nie przeprowadzono badań dotyczących genotoksyczności daklizumabu beta.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Daklizumab beta nie wpływał na zdolność rozrodczą u samic i samców małp z gatunku *cynomolgus* (wartość AUC u samic i samców była, odpowiednio, do 85 i 100 razy wyższa niż ekspozycja w zakresie dawek klinicznych). Nie zaobserwowano działania na rozwój płodu ani żadnych objawów świadczących o działaniu teratogennym. Daklizumab beta nie wpływał na rozwój około- i poporodowy od urodzenia do około 6. miesiąca. Ekspozycja (AUC) w tych badaniach była od 55 do 140-krotnie większa od tej obserwowanej w zakresie dawek klinicznych. Daklizumab beta wykryto w mleku 11/14 małp na poziomach $<0,122\%$ stężenia w surowicy matki; u potomstwa nie obserwowano żadnych działań niepożądanych.

Toksyczność

W dwóch 9-miesięcznych badaniach nad małpami *cynomolgus* daklizumab beta podawano podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10-200 mg/kg.

Przewlekłe podawanie daklizumabu beta we wszystkich dawkach zwiększało częstość występowania zmian skórnych (w porównaniu z małpami w grupie kontrolnej). Zmiany te (suche, zaczerwienione plamy na skórze, które korelowały mikroskopowo z akantozą i podostrym do przewlekłego zapaleniem skóry) były głównie łagodne lub umiarkowane; tylko jeden przypadek oceniono jako ciężki.

U małp, którym podawano daklizumab beta w dawce ≥ 35 mg/kg, (wartość AUC 27-krotnie wyższa niż po dawkach klinicznych) obserwowano zależny od dawki wzrost częstości występowania skupisk mikroglejowych powyżej poziomu tła w mózgu i rdzeniu kręgowym. W okresie zdrowienia trwającym do 12 tygodni, obserwowano dowody świadczące o odwracalności tych zmian. Wraz z wydłużeniem czasu dawkowania częstość występowania i stopień nasilenia skupisk mikroglejowych u małp nie ulegały zwiększeniu i nie były powiązane z uszkodzeniem neuronów ani efektami neurobehawioralnymi. Niewielka podgrupa skupisk mikroglejowych była powiązana z mikrokrwawieniem, ale nie obserwowano widocznych następstw czynnościowych.

Z badań *in vitro* wynika, że skupiska mikroglejowe nie są bezpośrednim wynikiem działania daklizumabu beta na komórki mikroglejowe, ale że prawdopodobnie powstają na skutek zwiększenia miejscowej biodostępności IL-2 b.

Znaczenie kliniczne skupisk mikroglejowych nie jest znane, ale u małp nie zaobserwowano żadnych szkodliwych działań neurologicznych wynikłych z tej zmiany mikroskopowej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu bursztynian
Kwas bursztynowy
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności nie należy mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Produkt Zinbryta można przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez okres do 30 dni.

Produktu Zinbryta nie należy wstawiać z powrotem do lodówki po ogrzaniu do temperatury pokojowej.

Jeżeli produkt Zinbryta był przechowywany w temperaturze pokojowej przez dłużej niż 30 dni lub jeśli nie wiadomo, jak długo był przechowywany w temperaturze pokojowej, produkt należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dodatkowe informacje na temat przechowywania w temperaturze pokojowej - patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana ampułko-strzykawka (szkło typu I) z gumowym korkiem i termoplastyczną, sztywną nasadką zabezpieczającą igłę. Ampułko-strzykawka zawiera 1 ml roztworu. Do strzykawki przymocowana jest igła o rozmiarze 29 G i długości 12,7 mm (pół cala).

Wielkości opakowań:

- opakowanie zawierające jedną ampułko-strzykawkę 150 mg
- 3-miesięczne opakowanie zbiorcze, zawierające trzy ampułko-strzykawki 150 mg (3 pudełka zawierające po 1 ampułko-strzykawce).

Ampułko-strzykawka zawierająca produkt Zinbryta znajduje się w sprężynowym wstrzykiwaczu (Zinbryta Pen). Strzykawka wewnątrz wstrzykiwacza to szklana ampułko-strzykawka (szkło typu I) z gumowym korkiem i termoplastyczną, sztywną nasadką zabezpieczającą igłę. Strzykawka zawiera 1 ml roztworu. Do strzykawki przymocowana jest igła o rozmiarze 29 G i długości 12,7 mm (pół cala).

Wielkości opakowań:

- opakowanie zawierające jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony 150 mg
- 3-miesięczne opakowanie zbiorcze, zawierające trzy wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione 150 mg (3 pudełka zawierające po 1 wstrzykiwaczu).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 lipca 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
STANY ZJEDNOCZONE

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Wytyczne dla lekarzy dotyczące zarządzania ryzykiem zaburzeń czynności wątroby, Karta Pacjenta oraz Formularz potwierdzenia zapoznania się z informacjami

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Zinbryta w każdym Państwie Członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format programu edukacyjnego, w tym kanały komunikacji, sposoby dystrybucji i wszystkie inne aspekty programu, z właściwymi krajowymi władzami.

Podmiot odpowiedzialny powinien upewnić się, że w każdym państwie członkowskim UE, w którym produkt Zinbryta jest dostępny w sprzedaży, wszystkim osobom upoważnionym do przepisywania produktu dostarczony zostanie pakiet edukacyjny. Ma to na celu zapobieganie i (lub) zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkiego uszkodzenia wątroby (potencjalnie zagrażającego życiu lub prowadzącego do śmierci) i informowanie pacjentów o nieprzewidywalności tych zdarzeń. Pakiet musi zawierać następujące elementy:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) i Ulotka dla Pacjenta,
- Wytyczne dla lekarzy dotyczące zarządzania ryzykiem zaburzeń czynności wątroby,
- Karta Pacjenta,
- Formularz **potwierdzenia zapoznania się z informacjami**.

Wytyczne dla lekarzy dotyczące zarządzania ryzykiem zaburzeń czynności wątroby powinny informować fachowy personel medyczny o:

- nieprzewidywalnym ryzyku wystąpienia uszkodzenia wątroby potencjalnie prowadzącego do śmierci w dowolnym momencie leczenia i w kilka miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki;
- przeciwwskazaniach u wszystkich pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby;
- zaleceniu, aby nie rozpoczynać leczenia u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi (innymi niż stwardnienie rozsiane);
- konieczności badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C przed rozpoczęciem leczenia i zaleceniu dla pacjentów z dodatnimi wynikami badań w kierunku WZW B lub WZW C, że konieczna jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu tych chorób;
- zaleceniu, aby nie rozpoczynać leczenia produktem Zinbryta u pacjentów, u których aktywność AlAT lub AspAT przekracza ≥ 2 krotnie GGN oraz aby zaprzestać leczenia u pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą > 3 krotnie GGN;
- istotności kontrolowania czynności wątroby (AspAT, AlAT oraz stężenie bilirubiny całkowitej) co najmniej raz w miesiącu (lub częściej, jeżeli jest to wskazane klinicznie), w jak najkrótszym czasie przed podaniem dawki i w okresie do sześciu miesięcy od podania ostatniej dawki;
- sposobie prowadzenia pacjentów otrzymujących produkt Zinbryta, u których występują objawy podmiotowe i przedmiotowe możliwego uszkodzenia wątroby, włączając w to przerwanie leczenia, rozważenie możliwych terapii dodatkowych oraz konieczność natychmiastowej konsultacji z hepatologiem;
- potrzebie zachowania ostrożności podczas równoczesnego stosowania innych produktów leczniczych o działaniu hepatotoksycznym;
- potrzebie przekazania pacjentowi Karty Pacjenta oraz Formularza potwierdzenia zapoznania się

z informacjami, przedyskutowania z pacjentem treści tych dokumentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Zinbryta, poinformowania pacjentów o istniejącym ryzyku uszkodzenia wątroby, potrzebie okresowego kontrolowania czynności wątroby oraz obserwacji objawów podmiotowych i przedmiotowych sugerujących zaburzenia czynności wątroby.

Karta Pacjenta powinna:

- być zaprojektowana w taki sposób, aby umożliwić lekarzowi przekazanie informacji w sposób przyjazny dla pacjenta;
- informować pacjenta o nieprzewidywalnym ryzyku ciężkich i możliwie śmiertelnych uszkodzeń wątroby w dowolnym momencie leczenia i w kilka miesięcy po zakończeniu leczenia;
- informować pacjenta o konieczności kontrolowania czynności wątroby w czasie leczenia i w okresie do 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Zinbryta;
- edukować pacjenta, że istotne jest:
 - poddawanie się comiesięcznym badaniom czynności wątroby (lub częstszym, jeżeli w czasie leczenia jest to wskazane klinicznie);
 - rozpoznawanie objawów podmiotowych i przedmiotowych możliwego uszkodzenia wątroby, tak aby pacjent był świadomy, kiedy powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Formularz potwierdzenia zapoznania się z informacjami powinien dostarczać pacjentom informację o ryzyku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Powinien zawierać następujące elementy:

- potwierdzenie przed rozpoczęciem lub ponownym rozpoczęciem leczenia:
 - przeprowadzenia dyskusji lekarza z pacjentem o ryzyku wystąpienia ciężkiego i potencjalnie prowadzącego do śmiertelnego uszkodzenia wątroby oraz nieprzewidywalnym charakterze tego ryzyka, jak również o możliwości zmiany leczenia w przypadku przekroczenia GGN aktywności ALAT lub AspAT > 3 krotnie;
 - faktu, że pacjent rozumie przekazaną informację;
 - otrzymania kopii Formularza potwierdzenia zapoznania się z informacjami;
 - otrzymania Karty Pacjenta.
- informację o tym, jak ważne jest badanie czynności wątroby podczas leczenia co najmniej raz na miesiąc (lub częściej, jeżeli jest to wskazane klinicznie) oraz w okresie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia;
- informację o tym, jak ważna jest umiejętność rozpoznawania objawów przedmiotowych i podmiotowych które mogą wskazywać na uszkodzenie wątroby, aby w razie ich wystąpienia szybko skontaktować się z lekarzem;
- dane pacjenta, jego podpis i datę;
- imię i nazwisko osoby przepisującej lek, podpis i datę.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I UŁOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zinbryta 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Zinbryta 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym

Daklizumab beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg daklizumabu beta w 1 ml.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony zawiera 150 mg daklizumabu beta w 1 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu bursztynian, kwas bursztynowy, sodu chlorek, polisorbata 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do jednorazowego użytku.

Tu otwierać

Tu oderwać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez okres do 30 dni. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej leku nie wstawiać z powrotem do lodówki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zinbryta

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – OD 2D

<Obejmuje kod 2d będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE ZBIORCZE (z „blue box”)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zinbryta 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Zinbryta 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Daklizumab beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg daklizumabu beta w 1 ml.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 150 mg daklizumabu beta w 1 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu bursztynian, kwas bursztynowy, sodu chlorek, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki.

Opakowanie zbiorcze: 3 (3 opakowania po 1) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez okres do 30 dni. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej leku nie wstawiać z powrotem do lodówki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zinbryta

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – OD 2D

<Obejmuje kod 2d będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

WEWNĘTRZNE OPAKOWANIE ZBIORCZE (bez „blue box”)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zinbryta 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Zinbryta 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym

Daklizumab beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg daklizumabu beta 1 ml

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony zawiera 150 mg daklizumabu beta w 1 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu bursztynian, kwas bursztynowy, sodu chlorek, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka. Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony. Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do jednorazowego użytku.

Tu otwierać

Tu oderwać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez okres do 30 dni. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej leku nie wstawiać z powrotem do lodówki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zinbryta

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na ampulko-strzykawce

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zinbryta 150 mg roztwór do wstrzykiwań
Daklizumab beta
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zinbryta 150 mg roztwór do wstrzykiwań
Daklizumab beta
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zinbryta 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Zinbryta 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym

Daklizumab beta

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Oprócz ulotki pacjent otrzyma od lekarza Kartę Pacjenta zawierającą ważne informacje na temat bezpieczeństwa w trakcie stosowania leku Zinbryta i po zakończeniu leczenia.

- Należy zachować tę ulotkę i Kartę Pacjenta, aby w razie potrzeby móc je ponownie przeczytać. Ulotkę i Kartę należy zachować w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki leku Zinbryta, ponieważ działania niepożądane mogą wystąpić nawet po zakończeniu leczenia.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zinbryta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zinbryta
3. Jak stosować lek Zinbryta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zinbryta
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Jak wykonać wstrzyknięcie leku Zinbryta

1. Co to jest lek Zinbryta i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Zinbryta

Substancją czynną leku Zinbryta jest daklizumab beta. Ten rodzaj leku określa się nazwą przeciwciała monoklonalnego.

W jakim celu stosuje się lek Zinbryta

Lek Zinbryta stosuje się w leczeniu rzutowych postaci stwardnienia rozsianego (SM) u osób dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na co najmniej dwa rodzaje leczenia stwardnienia rozsianego oraz u których niemożliwe jest zastosowanie innego leczenia.

W stwardnieniu rozsianym układ odpornościowy organizmu powoduje zapalenie, które niszczy osłonkę mielinową, czyli warstwę ochronną otaczającą nerwy w ośrodkowym układzie nerwowym (w tym w mózgu i rdzeniu kręgowym). Proces rozpadu osłonki mielinowej określa się mianem demielinizacji. W rezultacie tego procesu nerwy przestają prawidłowo funkcjonować.

U chorych z rzutowymi postaciami SM występują ataki (rzuty) objawów spowodowanych zaburzeniem pracy nerwów. Objawy te mogą się różnić u poszczególnych chorych, ale zwykle obejmują trudności z chodzeniem, zaburzenia widzenia i równowagi.

Objawy mogą ustępować całkowicie po zakończeniu rzutu, ale niektóre mogą się między rzutami utrzymywać i utrudniać codzienne funkcjonowanie.

Jak działa lek Zinbryta

Lek Zinbryta powstrzymuje układ odpornościowy przed uszkodzaniem mózgu i rdzenia kręgowego. Może to przyczyniać się do zmniejszenia liczby rzutów i spowolnienia postępu niepełnosprawności związanej z chorobą. Lek Zinbryta może zapobiegać pogorszeniu się choroby, ale jej nie leczy. Lekarz podejmie decyzję, czy stosowanie leku Zinbryta u pacjenta jest właściwe.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zinbryta

Kiedy nie stosować leku Zinbryta

- jeśli u pacjenta występowała wcześniej ciężka reakcja alergiczna na jakiegokolwiek rodzaj daklizumabu lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zinbryta należy porozmawiać z lekarzem.

- jeżeli u pacjenta występują inne schorzenia autoimmunologiczne oprócz SM;
- jeżeli pacjent przyjmuje obecnie, przyjmował niedawno lub mógł przyjąć jakiekolwiek inne leki lub preparaty ziołowe. Lekarz oceni, czy którekolwiek z tych leków lub suplementów, które pacjent stosuje może mieć wpływ na czynność wątroby i czy pacjent powinien je w dalszym ciągu stosować w czasie przyjmowania leku Zinbryta;
- jeżeli u pacjenta występuje obecnie lub występowała w przeszłości **depresja**;
- jeżeli u pacjenta występuje **ciężkie zakażenie**, takie jak zapalenie płuc;
- jeżeli pacjent chorował na gruźlicę lub mieszka w rejonach, w których zakażenia prątkiem gruźlicy są powszechne, gdyż istnieje zwiększone ryzyko zachorowania na gruźlicę. Pacjent powinien być przebadany w kierunku gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zinbryta i monitorowany w trakcie leczenia.

Możliwe choroby wątroby

Lek Zinbryta może powodować poważne problemy z wątrobą, które mogą zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do jego śmierci. Poważne choroby wątroby mogą wystąpić zarówno krótko po rozpoczęciu leczenia lekiem Zinbryta, w dowolnym momencie leczenia i kilka miesięcy po zakończeniu leczenia. Nawet jeżeli u pacjenta nie występowały wcześniej żadne choroby wątroby, lekarz zleci wykonanie badań krwi w celu skontrolowania czynności wątroby. Wykonane zostaną następujące badania:

- **badanie krwi przed rozpoczęciem** leczenia, w celu sprawdzenia czynności wątroby oraz czy u pacjenta występuje wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Jeżeli badania krwi wykażą, że u pacjenta występują choroby wątroby lekarz podejmie decyzję, czy rozpocząć leczenie lekiem Zinbryta;
- przynajmniej **comiesięczne badania krwi w trakcie** leczenia, w jak najkrótszym czasie przed podaniem każdej dawki leku Zinbryta, lub częściej jeżeli lekarz zdecyduje że jest to konieczne;
- badania przez okres **do 6 miesięcy po zakończeniu** leczenia. Działania niepożądane mogą wystąpić nawet po zakończeniu leczenia (patrz poważne działania niepożądane w punkcie 4).

Regularne badania krwi są bardzo ważne. Jeżeli pacjent nie podda się zaplanowanym badaniom krwi, lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu stosowania leku Zinbryta.

Pacjent otrzyma także Kartę Pacjenta, zawierającą dodatkowe informacje na temat tego, na co należy zwracać uwagę w trakcie stosowania leku Zinbryta. Kartę należy zachować na czas leczenia

oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Jeżeli konieczne będzie jakiegokolwiek leczenie (nawet jeśli nie będzie ono związane z SM), Kartę należy okazać lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek z niżej wymienionych objawów, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- niewyjaśnione nudności
- wymioty
- ból brzucha
- nasilone zmęczenie
- utrata apetytu
- zażółcenie skóry lub białkówek oczu
- ciemny mocz (w kolorze herbaty)

Objawy te mogą wskazywać na choroby wątroby. W przypadku wystąpienia chorób wątroby, lekarz prowadzący może przerwać leczenie lekiem Zinbryta i skierować pacjenta do specjalisty (patrz punkt 4., Możliwe działania niepożądane).

Dzieci i młodzież

Leku Zinbryta **nie** stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie jest znane bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność leku Zinbryta w tej grupie wiekowej.

Osoby w podeszłym wieku

Przeprowadzono bardzo niewielką liczbę badań z lekiem Zinbryta u osób powyżej 55 lat. Lekarz może mimo to przepisywać lek Zinbryta pacjentom powyżej 55 lat.

Lek Zinbryta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach i lekach ziołowych przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o tych lekach i suplementach diety, które pacjent planuje przyjmować. Lekarz oceni, czy którykolwiek z tych leków lub suplementów może mieć wpływ na czynność wątroby i czy pacjent powinien w dalszym ciągu stosować te leki w czasie przyjmowania leku Zinbryta.

Szczepienia

Jeżeli konieczne są szczepienia, należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ lek Zinbryta może wpływać na działanie szczepionek. Wykazano, że sezonowe szczepionki przeciwko grypie (zabite szczepionki) są skuteczne w przypadku podawania pacjentom stosującym lek Zinbryta. Nieznane jest jednak działanie leku Zinbryta na inne (żywe) szczepionki.

Ciąża i karmienie piersią

Ponieważ dane dotyczące stosowania leku Zinbryta w ciąży są ograniczone, należy rozważyć ryzyko dla nienarodzonego dziecka oraz korzyści płynące z leczenia dla matki. Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, podejrzewa, że jest w ciąży lub planuje ciążę, powinna skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy lek Zinbryta przenika do mleka ludzkiego. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy powinna przestać karmić piersią czy przerwać leczenie produktem Zinbryta.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek Zinbryta będzie wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lekarz wyjaśni pacjentowi, czy może bezpiecznie prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny.

Lek Zinbryta zawiera niewielką ilość sodu

Każda dawka leku Zinbryta zawiera 0,14 mmol sodu. Lek ten jest zasadniczo wolny od sodu i mogą go używać osoby stosujące dietę niskosodową.

3. Jak stosować lek Zinbryta

Lek Zinbryta zostanie zaordynowany pacjentowi przez lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka

Dawka leku Zinbryta to 150 mg raz w miesiącu.

Zaleca się wykonywanie wstrzyknięcia w tym samym dniu każdego miesiąca, aby łatwiej pamiętać o przyjęciu leku. Na przykład, wstrzyknięcie w pierwszy dzień każdego miesiąca.

W celu sprawdzenia czynności wątroby, co miesiąc wykonywane będą badania krwi, jak najkrótszym czasie przed przyjęciem każdej dawki leku Zinbryta i częściej, jeżeli lekarz uzna to za konieczne. Badania te są bardzo ważne i nie należy o nich zapominać. Zaleca się wykonywanie tych badań w tym samym dniu każdego miesiąca. W przypadku pominięcia badania, należy skontaktować się z lekarzem.

Samodzielne wstrzyknięcie

Lek Zinbryta przeznaczony jest do wstrzykiwania podskórnego. Lek można wstrzykiwać w udo, brzuch lub tylną część ramienia. Szczegółowe instrukcje, jak samodzielnie wykonać wstrzyknięcie, przedstawiono w punkcie 7. Jak wykonać wstrzyknięcie leku Zinbryta.

Lekarz lub pielęgniarka przeszkoli pacjenta w prawidłowym wykonywaniu wstrzyknięć. Należy zapoznać się ze wskazówkami w punkcie 7. i ich przestrzegać.

W razie trudności z użyciem strzykawki lub **wstrzykiwacza**, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki, którzy mogą udzielić pomocy.

Jak długo stosować lek Zinbryta

Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować lek Zinbryta. Nie dokonywać zmian, chyba że zaleci je lekarz.

Jeżeli lekarz zaleci przerwanie stosowania leku Zinbryta, nie wznawiać leczenia bez polecenia lekarza. Jeżeli u pacjenta z SM nie ma odpowiedzi na lek Zinbryta, lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lekiem Zinbryta.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zinbryta

W przypadku wstrzyknięcia większej ilości leku niż zwykle stosowana dawka i zauważenia działań niepożądanych lub zaniepokojenia z jakiegokolwiek powodu, należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką. U pacjentów, którzy otrzymywali dawkę dwukrotnie większą od zalecanej, nie obserwowano poważnych działań ubocznych.

Pominięcie zastosowania leku Zinbryta

Lek Zinbryta należy wstrzykiwać raz w miesiącu. Zaleca się wykonywanie wstrzyknięć w tym samym dniu każdego miesiąca, aby łatwiej pamiętać o przyjęciu leku.

- W przypadku pominięcia dawki, gdy od pominięcia dawki nie minęły 2 tygodnie, należy jak najszybciej wykonać wstrzyknięcie, a następnie kontynuować leczenie zgodnie z przyjętym harmonogramem.

- Gdy od pominięcia dawki minęły ponad 2 tygodnie, nie należy przyjmować pominiętej dawki i przyjąć następną dawkę zgodnie z harmonogramem.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. **W przypadku wystąpienia działań niepożądanych nie próbować ich leczyć samemu, ale skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.** Niektóre działania niepożądane mogą wymagać przerwania leczenia i skierowania do specjalisty.

Poważne działania niepożądane:

Zaburzenia wątroby:

(Często – mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- niewyjaśnione nudności
- wymioty
- ból brzucha
- nasilone zmęczenie
- utrata apetytu
- zażółcenie skóry lub białek oczu
- ciemny mocz (w kolorze herbaty)

(Niezbyt często – mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- ciężkie zapalenie wątroby, które może zagrażać życiu lub prowadzić do śmierci.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Więcej informacji na temat tych objawów znajduje się w Karcie Pacjenta.

Reakcje skórne:

(Często – mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- ciężka uogólniona wysypka.

Depresja:

(Niezbyt często - mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- uczucie wyjątkowego smutku, beznadziei, bardzo niska samoocena
- drażliwość, płaczliwość
- nerwowość, niepokój
- myśli o samookaleczeniu lub myśli samobójcze

Zakażenia płuc:

(Często – mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zakażenie płuc (np. zapalenie płuc lub oskrzeli)

Mała liczba czerwonych krwinek (autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna)

(Niezbyt często – może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- bladość
- nasilone zmęczenie

- ciemny mocz
- duszność
- zażółcenie skóry lub białkówki oczu

Nasilone zmęczenie, ciemny mocz, zażółcenie skóry lub białkówki oczu mogą być również objawami chorób wątroby. Należy zapoznać się z powyższym punktem dotyczącym zaburzeń wątroby.

Objawy zapalenia jelita grubego:

(Często – mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- utrzymująca się biegunka
- ból brzucha
- gorączka
- krew w stolcu

Ból brzucha może także być objawem chorób wątroby, patrz punkt powyżej dotyczący zaburzeń wątroby.

Mała liczba jednego z rodzaju białych krwinek (tzw. limfocytów):

Zinbryta może zmniejszać liczbę limfocytów, dlatego należy przeprowadzać badanie krwi raz na 3 miesiące.

W przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

Inne działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane

(Mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- zakażenia dróg oddechowych, takie jak kaszel i przeziębienie (zapalenie nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych)
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi (wykażą to badania krwi).

Częste działania niepożądane

(Mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- grypa
- ból gardła, zapalenie migdałków (zapalenie gardła, zapalenie krtani)
- katar (nieżyt nosa)
- wysypka skórna, w tym zaczerwieniona, podrażniona, swędząca, sucha lub łuszcząca się skóra (zapalenie skóry, wyprysk, łuszczyca)
- zakażenie skóry (zapalenie mieszków włosowych, trądzik)
- spadek liczby białych krwinek (wykażą to badania krwi)
- podwyższenie temperatury ciała (gorączka)
- zapalenie węzłów chłonnych lub powiększenie węzłów chłonnych
- biegunka
- zmiany w krwi (anemia), które mogą powodować osłabienie

Niezbędne częste działania niepożądane

(Mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- Zaburzenia układu immunologicznego, które mogą wpływać na płuca, skórę i węzły chłonne (sarkoidoza)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Nie należy ich samodzielnie leczyć. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zinbryta

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po napisie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

- Ampułko-strzykawkę lub **wstrzykiwacz** z lekiem Zinbryta należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Otwierać dopiero, gdy potrzebna jest nowa ampułko-strzykawka lub **potrzebny jest nowy wstrzykiwacz**.
- Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).
o Nie zamrażać. Lek, który przypadkowo ulegnie zamrożeniu należy wyrzucić.
- W przypadku braku dostępu do lodówki, ampułko-strzykawki lub **wstrzykiwacze** można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) w oryginalnym opakowaniu przez okres do 30 dni.
o Lek Zinbryta można przechowywać poza lodówką przez okres nieprzekraczający 30 dni.
o Jeżeli lek Zinbryta przechowywany był w temperaturze pokojowej przez ponad 30 dni lub jeżeli nie ma pewności, jak długo był przechowywany w temperaturze pokojowej, ampułko-strzykawkę lub **wstrzykiwacz** należy wyrzucić (patrz punkt 7. Jak wykonać wstrzyknięcie leku Zinbryta).
- Nie wstawiać leku Zinbryta z powrotem do lodówki po ogrzaniu do temperatury pokojowej.

Dodatkowe informacje

Produktu leczniczego nie używać, jeżeli:

- ampułko-strzykawka jest pęknięta lub złamana lub **wstrzykiwacz jest pęknięty lub złamany**.
- roztwór jest mętny lub widoczne są pływające cząstki.
- roztwór jest koloru innego niż bezbarwny do żółtawego.
- **wstrzykiwacz upuszczono lub jest uszkodzony w widoczny sposób**.

Utylizacja

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zinbryta

Substancją czynną jest daklizumab beta.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg daklizumabu beta w 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 150 mg daklizumabu beta w 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Pozostałe składniki leku to: sodu bursztynian, kwas bursztynowy, sodu chlorek, polisorbit 80, woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2. Lek Zinbryta zawiera niewielką ilość sodu).

Jak wygląda lek Zinbryta i co zawiera opakowanie

Lek Zinbryta ma postać bezbarwnego do żółtawego, klarownego do lekko opalizującego roztworu do wstrzykiwań, dostarczanego w ampułko-strzykawce lub **wstrzykiwaczu**.

Wielkości opakowań: Każde opakowanie zawiera jedną szklaną ampułko-strzykawkę z przymocowaną igłą, gotową do wstrzyknięcia lub **wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z przymocowaną igłą, gotowy do wstrzyknięcia**. Dostępne są także opakowania zbiorcze zawierające po 3 opakowania z jedną ampułko-strzykawką lub **wstrzykiwaczem**.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Biogen GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

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

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
☎ +34 91 310 7110

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma MT limited
☎ +356 213 37008/9

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
☎ +43 1 484 46 13

Polska

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

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

Instrukcje na odwrocie ➡

7. Jak wykonać wstrzyknięcie leku Zinbryta**Jak wykonać wstrzyknięcie**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zinbryta oraz za każdym razem, gdy pacjent otrzyma nowe opakowanie, należy przeczytać poniższe instrukcje. Mogą pojawić się nowe informacje. Zawarte tu informacje nie zastępują jednak rozmowy z lekarzem lub pielęgniarką na temat choroby czy leczenia.

Uwaga:

- **Przed pierwszym użyciem ampulko-strzykawki z lekiem Zinbryta przez pacjenta** lekarz lub pielęgniarka musi pokazać pacjentowi lub jego opiekunowi, jak prawidłowo przygotować i wykonać wstrzyknięcie.
- ▲ **Nie używać** więcej niż jednej ampulko-strzykawki w miesiącu.
- Ampulko-strzykawka służy wyłącznie do podskórnego wstrzykiwania leku Zinbryta.
- **Każda ampulko-strzykawka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Nie dzielić się ampulko-strzykawką z innymi osobami.**

Przybory potrzebne do wykonania wstrzyknięcia leku Zinbryta:

- ampulko-strzykawka z lekiem Zinbryta



Ampulko-strzykawka 150 mg

Rys. A

Dodatkowe przybory niedołączone do opakowania (patrz Rys. B):

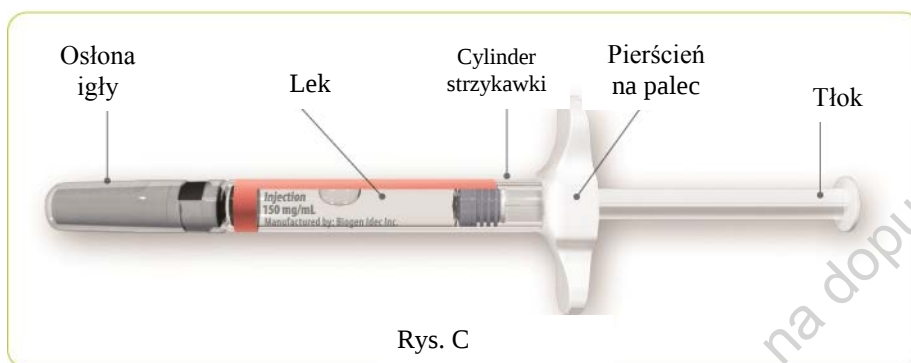
- waciki nasączone alkoholem
- gazik
- opatrunek samoprzylepny lub plaster

Informacje na temat właściwego sposobu usuwania ampulko-strzykawek można otrzymać od lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu



Części składowe ampulko-strzykawki z lekiem Zinbryta (patrz Rys. C)



Przygotowanie do wstrzyknięcia

Uwaga:

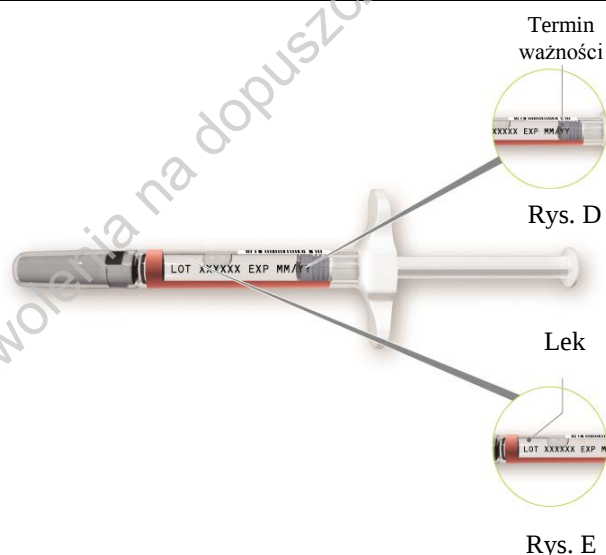
- **Przed przygotowaniem wstrzyknięcia należy wyjąć ampulko-strzykawkę z lodówki i poczekać, aż ogrzeje się do temperatury pokojowej. Powinno to zająć około 30 minut.**
 - ▲ **Nie stosować zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, w celu ogrzania ampulko-strzykawki z lekiem Zinbryta.**
- Pierścień na palec ułatwia uchwycenie ampulko-strzykawki. Nie należy go odłączać.

Krok 1: Przygotować przybory i umyć ręce

- Znaleźć dobrze oświetloną, czystą, płaską powierzchnię (np. stół), na której można zebrać wszystkie potrzebne przybory.
- Umyć ręce wodą z mydłem.

Krok 2: Obejrzeć opakowanie i ampulko-strzykawkę

- Sprawdzić termin ważności na ampulko-strzykawce (patrz Rys. D).
 - ▲ **Nie używać**, jeśli lek jest przeterminowany.
- Sprawdzić, czy roztwór jest bezbarwny lub żółtawy (patrz Rys. E).
 - ▲ **Nie używać**, jeśli płyn jest mętny lub widoczne są w nim pływające cząstki.
 - Mogą pojawić się bąbelki w roztworze. Jest to normalne zjawisko i nie trzeba ich usuwać przed wstrzyknięciem.



Wykonywanie wstrzyknięcia

Krok 3: Wybrać i zdezynfekować miejsce wstrzyknięcia

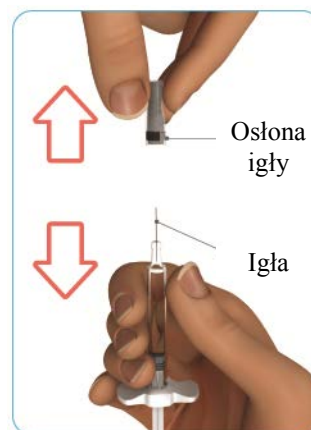
- Ampułko-strzykawka z lekiem Zinbryta przeznaczona jest do wstrzyknięć podskórnych.
- Lek należy wstrzykiwać w brzuch, udo lub tylną część ramienia (patrz Rys. F).
- ▲ **Nie wstrzykiwać leku w pępek.**
- ▲ **Nie wstrzykiwać leku w miejsce, w którym skóra jest podrażniona, bolesna, zaczerwieniona, lub w którym występuje siniak, zakażenie lub blizna. Nie wstrzykiwać leku w tatuaże.**
- Wybrać miejsce wstrzyknięcia i przetrzeć je wacikiem nasączonym alkoholem.
- Począkać, aż skóra wyschnie.
- ▲ **Nie dotykać tego miejsca ani na nie nie dmuchać przed wykonaniem wstrzyknięcia.**



Rys. F

Krok 4: Zdecydowanym ruchem zdjąć osłonę igły

- Jedną ręką trzymać cylinder ampułko-strzykawki. Uważać, aby tą ręką nie naciskać na pierścień na palec. Drugą ręką zdecydowanym ruchem chwycić osłonę igły i zdjąć ją (patrz Rys. G).
- ▲ **Należy zachować ostrożność podczas zdejmowania osłony igły, aby uniknąć ukłucia.**
- ▲ **Nie dotykać igły.**
- ▲ **Uwaga – nie nakładać osłony z powrotem na ampułko-strzykawkę, aby uniknąć ukłucia.**



Rys. G

Krok 5: Delikatnie uchwycić fałd skóry wokół miejsca wstrzyknięcia

- Kciukiem i palcem wskazującym delikatnie uchwycić fałd skóry wokół zdezynfekowanego miejsca wstrzyknięcia. (patrz Rys. H.)



Rys. H

Krok 6: Wykonać wstrzyknięcie

- Ampułko-strzykawkę trzymać pod kątem 45°-90° do miejsca wstrzyknięcia (patrz Rys. I). Wprowadzić igłę szybkim ruchem w fałd skóry, aż cała igła znajdzie się pod skórą (patrz Rys. I).
- Po wkłuciu igły puścić skórę.
- ▲ **Nie** odciągać tłoka.



Rys. I

- Powoli wciskać tłok, aż do opróżnienia ampułko-strzykawki (patrz Rys. J.)
- ▲ **Nie** wyjmować igły z miejsca wstrzyknięcia, dopóki tłok nie będzie wcisnięty do końca.



Rys. J

Krok 7: Zakończyć wstrzyknięcie	
- Wyciągnąć igłę (patrz Rys. K) ▲ Uwaga - nie zakładać nasadki na ampulkostrzykawkę, aby uniknąć ułknięcia. ▲ Nie używać ampulko-strzykawki ponownie.	 Rys. K
Po wykonaniu wstrzyknięcia	
Krok 8: Utylizacja ampulko-strzykawki	
Informacje na temat właściwego sposobu usuwania zużytej ampulko-strzykawki można otrzymać od lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.	
Krok 9: Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia	
W razie potrzeby miejsce wstrzyknięcia opatrzyć jałowym gazikiem lub plastrem.	

Ogólne ostrzeżenia

- ▲ **Nie** używać ampulko-strzykawki ponownie.
- ▲ **Nie** udostępniać ampulko-strzykawki innym osobom.
- **Ampulko-strzykawkę z lekiem Zinbryta oraz inne leki przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.**

Przechowywanie

- Zaleca się przechowywanie w lodówce z kontrolą temperatury (2°C - 8°C), w zamkniętym oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- W razie potrzeby lek Zinbryta można przechowywać w oryginalnym pudełku tekturowym poza lodówką w temperaturze do 30°C przez 30 dni.
- ▲ **Nie** wstawiać ampulko-strzykawki z lekiem Zinbryta z powrotem do lodówki po ogrzaniu do temperatury pokojowej.
- ▲ **Nie** zamrażać i nie przechowywać w wysokich temperaturach.

7. Jak wykonać wstrzyknięcie leku Zinbryta

Uwaga – Nie zdejmować nasadki dopóki pacjent nie jest gotowy do wstrzyknięcia.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zinbryta oraz za każdym razem, gdy pacjent otrzyma nowe opakowanie, należy przeczytać poniższe instrukcje. Mogą pojawić się nowe informacje. Zawarte tu informacje nie zastępują jednak rozmowy z lekarzem lub pielęgniarką na temat choroby czy leczenia.

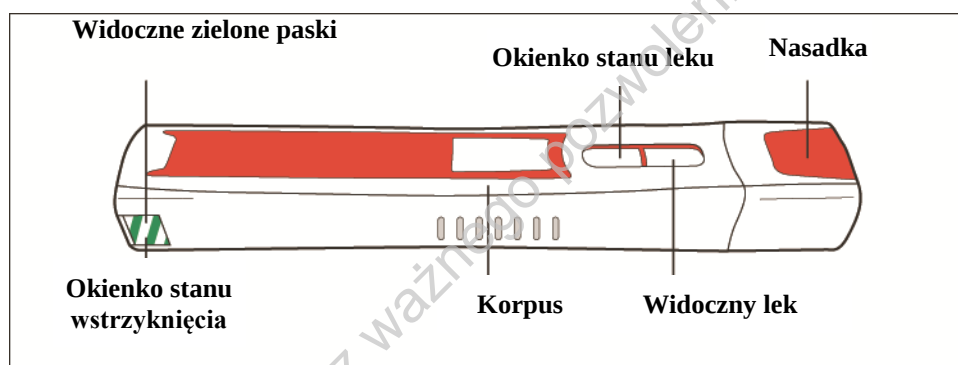
Uwaga:

- **Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacza przez pacjenta**, lekarz lub pielęgniarka musi pokazać pacjentowi lub jego opiekunowi jak prawidłowo przygotować i wykonać wstrzyknięcie.
- Wstrzykiwacz służy wyłącznie do podskórnego wstrzykiwania leku.
- Każdy wstrzykiwacz przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku.
- ▲ **Nie dzielić się wstrzykiwaczem z innymi osobami**, aby uniknąć przeniesienia zakażenia na tę osobę lub od tej osoby.
- ▲ **Nie używać więcej niż jednego wstrzykiwacza w miesiącu.**
- ▲ **Nie używać, jeśli wstrzykiwacz upuszczono lub jest uszkodzony w widoczny sposób.**

Przybory potrzebne do wykonania wstrzyknięcia leku:

- 1 wstrzykiwacz z lekiem Zinbryta 150 mg (patrz Rysunek A)

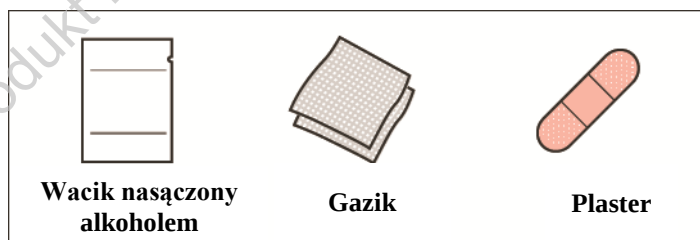
Przed użyciem - części składowe wstrzykiwacza Zinbryta (patrz Rysunek A)



Rysunek A

▲ **Uwaga – Nie** zdejmować nasadki dopóki pacjent nie jest gotowy do wstrzyknięcia. Po zdjęciu nasadki nie nakładać jej ponownie. Ponowne nałożenie nasadki może spowodować zablokowanie wstrzykiwacza.

Dodatkowe przybory niedołączone do opakowania (patrz Rysunek B):



Rysunek B

Przygotowanie do wstrzyknięcia

Krok 1: Wyjąć wstrzykiwacz z lodówki

- a. Wyjąć wstrzykiwacz z pudełka tekturowego przechowywanego w lodówce, 30 minut przed wstrzyknięciem, tak aby mógł się ogrzać do temperatury pokojowej.

▲ **Nie stosować zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda w celu ogrzania wstrzykiwacza.**

Krok 2: Przygotować przybory i umyć ręce

- a. Znaleźć dobrze oświetloną, czystą, płaską powierzchnię (np. stół), na której można zebrać wszystkie przybory potrzebne do wykonania sobie lub otrzymania wstrzyknięcia.
b. Umyć ręce wodą z mydłem.

Krok 3: Obejrzeć wstrzykiwacz (Rysunek C)

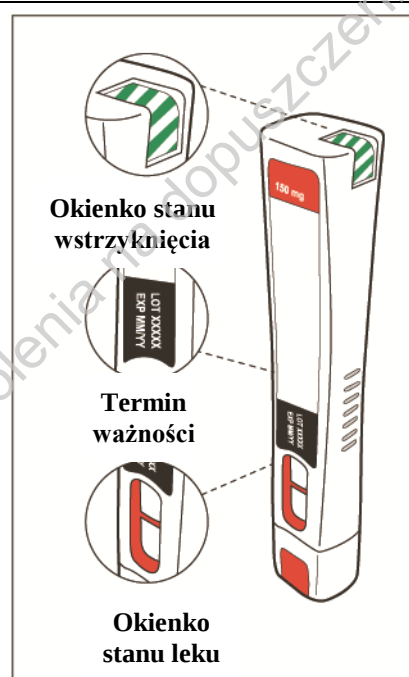
- a. Sprawdzić okienko stanu wstrzyknięcia.
Widoczne powinny być zielone paski.
b. Sprawdzić termin ważności.
c. Sprawdzić, czy widoczny w okienku roztwór jest bezbarwny lub żółtawy.

▲ **Nie używać wstrzykiwacza, jeśli:**

- nie widać zielonych pasków w okienku stanu wstrzyknięcia
- jest przeterminowany
- roztwór jest mętny lub widać pływające w nim cząstki.

Uwaga: W okienku stanu leku mogą być widoczne bąbelki powietrza. Jest to normalne zjawisko i nie ma to wpływu na dawkę.

▲ **Nie używać, jeśli wstrzykiwacz upuszczono lub jest uszkodzony w widoczny sposób.**



Rysunek C

Krok 4: Wybrać i zdezynfekować miejsce wstrzyknięcia

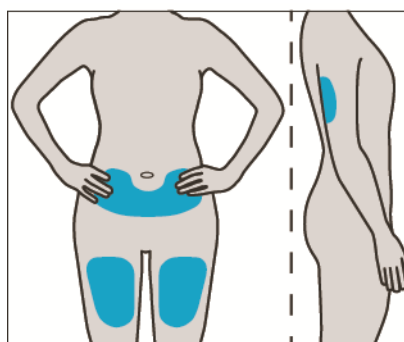
- a. Wybrać miejsce wstrzyknięcia w udo, brzuch lub tylną część ramienia (patrz oznaczone powierzchnie ciała na Rysunku D)
- W razie trudności z dostępem do wybranego miejsca, należy poprosić o pomoc opiekuna przeszkolonego w wykonywaniu wstrzyknięć.

▲ **Nie wstrzykiwać leku w miejsce, w którym skóra jest podrażniona, zaczerwieniona, gdzie występuje siniak, tatuaż, zakażenie lub blizna.**

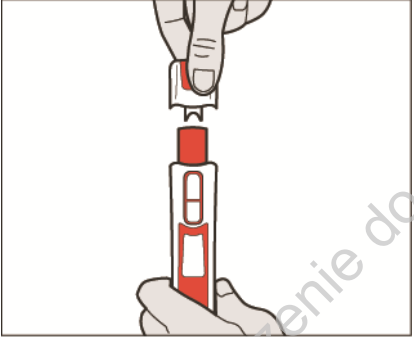
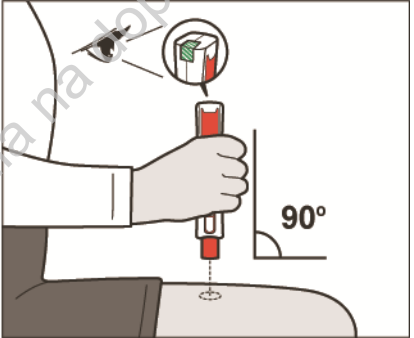
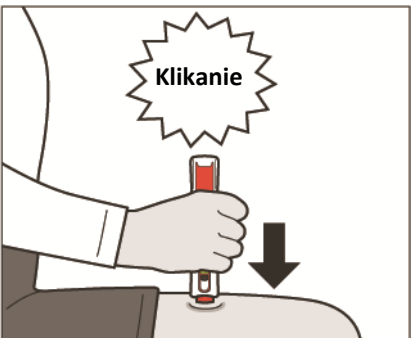
▲ **Nie wstrzykiwać leku w pępek.**

- b. Wybrane miejsce wstrzyknięcia przetrzeć wacikiem nasączonym alkoholem.

▲ **Uwaga: Nie dotykać tego miejsca ani na nie dmuchać przed wykonaniem**

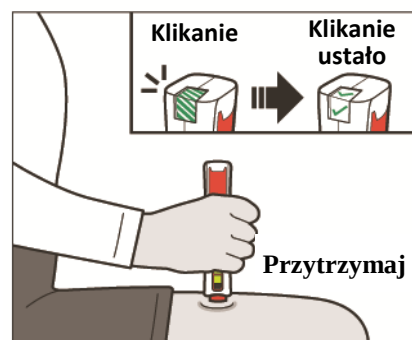


Rysunek D

wstrzyknięcia. c. Poczekać, aż skóra wyschnie.	
Wykonanie wstrzyknięcia	
Krok 5: Zdjąć nasadkę z wstrzykiwacza Zinbryta	
a. Zdjąć nasadkę i odłożyć (patrz Rysunek E). Wstrzykiwacz jest teraz gotowy do wstrzyknięcia. ▲ Uwaga - nie dotykać, nie czyścić ani nie ruszać osłony igły. Może to spowodować ukłucie lub zablokowanie wstrzykiwacza. ▲ Uwaga - nie nakładać z powrotem nasadki. Mogłoby to spowodować zablokowanie wstrzykiwacza.	 Rysunek E
Krok 6: Wykonać wstrzyknięcie a. Trzymać wstrzykiwacz nad wybranym miejscem wstrzyknięcia. Należy się upewnić, że w okienku stanu wstrzyknięcia widoczne są zielone paski (patrz Rysunek F) • Wstrzykiwacz należy trzymać pod kątem prostym (90°) do miejsca wstrzyknięcia. Uwaga: Nie dotykać wstrzykiwaczem miejsca wstrzyknięcia jeśli pacjent nie jest gotowy do wstrzyknięcia. Mogłoby to spowodować przypadkowe zablokowanie wstrzykiwacza.	 Rysunek F
b. Mocno przycisnąć wstrzykiwacz do miejsca wstrzyknięcia i przytrzymać. Słychać będzie klikanie. Oznacza to, że następuje wstrzyknięcie leku (patrz Rysunek G)	 Rysunek G

c. Cały czas mocno przyciskać wstrzykiwacz do miejsca wstrzyknięcia, aż klikanie ustanie (patrz Rysunek H)

⚠ **Nie odrywać** wstrzykiwacza od powierzchni skóry, dopóki nie ustanie klikanie, a w okienku nie pokażą się zielone „ptaszki” (✓).



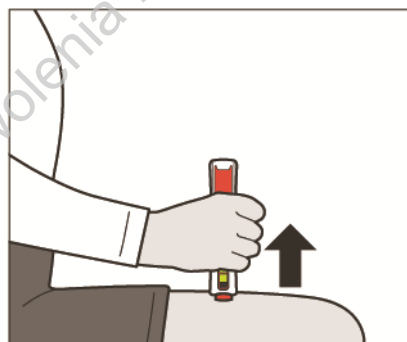
Rysunek H

⚠ **Uwaga! Jeżeli nie słyhać klikania, lub w okienku nie pokażą się zielone „ptaszki” (✓)** po wykonaniu wstrzyknięcia, mogło dojść do zablokowania wstrzykiwacza i lek nie został wstrzyknięty. W takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, pielęgniarką lub farmaceutą.

Krok 7: Zakończyć wstrzykiwanie

a. Gdy ustanie klikanie oderwać wstrzykiwacz od miejsca wstrzyknięcia. Wsunie się osłona igły, całkowicie ją zasłoni i zablokuje (patrz Rysunek I).

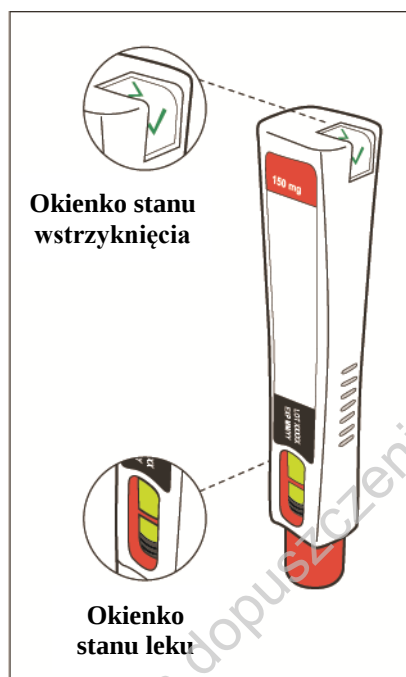
- Jeżeli w miejscu wstrzyknięcia pojawi się krew, miejsce to należy przetrzeć wacikiem i opatrzyć plastrem.



Rysunek I

Krok 8: Sprawdzić czy wstrzyknięta została pełna dawka leku Zinbryta (patrz Rysunek J)

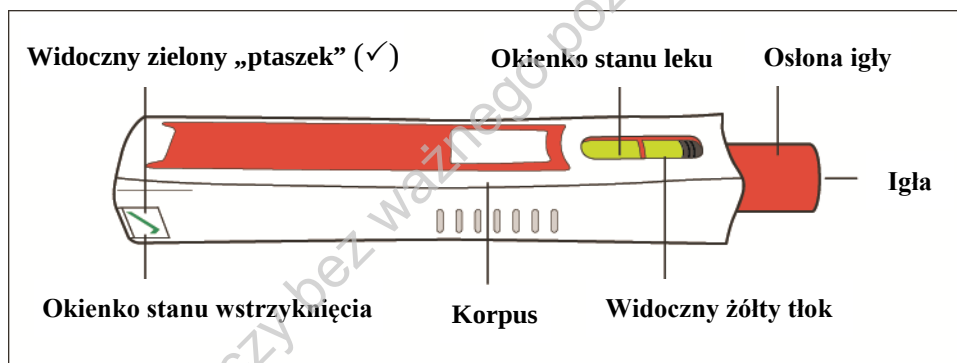
- a. Sprawdzić okienko stanu wstrzyknięcia. Widoczne powinny być zielone „ptaszki” (✓).
- b. Sprawdzić okienko stanu leku. Widoczny powinien być żółty tłok.



Rysunek J

Po wykonaniu wstrzyknięcia

Po użyciu - części składowe wstrzykiwacza Zinbryta (patrz Rysunek K):



Rysunek K

Uwaga: po oderwaniu wstrzykiwacza od miejsca wstrzyknięcia, zablokuje się osłona igły, aby uniknąć ukłucia. **Nie nakładać ponownie nasadki na wstrzykiwacz.**

Krok 9: Usuwanie zużytego wstrzykiwacza

- Informacje na temat właściwego sposobu usuwania zużytego wstrzykiwacza można otrzymać od lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- ▲ **Nie nakładać ponownie nasadki na wstrzykiwacz.**

Krok 10: Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia

- W razie potrzeby miejsce wstrzyknięcia opatrzyć gazikiem lub plastrem.

Przechowywanie

- Zaleca się przechowywanie w lodówce z kontrolą temperatury (2°C - 8°C), w zamkniętym oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- W razie potrzeby lek Zinbryta można przechowywać w oryginalnym pudełku tekturowym poza lodówką w temperaturze do 30°C przez 30 dni.
- ⚠ **Nie** wstawiać wstrzykiwacza z lekiem Zinbryta z powrotem do lodówki po ogrzaniu do temperatury pokojowej.
- ⚠ **Nie** zamrażać i nie przechowywać w wysokich temperaturach.
- ⚠ **Wstrzykiwacz z lekiem Zinbryta oraz inne leki przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji daklizumab beta, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Sarkoidoza

W czasie badań klinicznych zgłoszono sumarycznie dwanaście przypadków sarkoidozy potwierdzonych przez fachowy personel medyczny. W żadnym z tych przypadków nie stwierdzono występowania czynników ryzyka ani alternatywnej etiologii schorzenia. Istnieje wiarygodny mechanizm wyjaśniający rozwój sarkoidozy w efekcie immunomodulacyjnego działania daklizumabu beta i związek daklizumabu beta z innymi zdarzeniami związanymi z aktywnością układu immunologicznego. Uznaje się, że możliwy jest związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem daklizumabu beta i sarkoidozą.

Zapalenie okrężnicy

W tym okresie zgłoszono cztery nowe przypadki zapalenia okrężnicy, które zostały potwierdzone przez fachowy personel medyczny. Sumarycznie, w czasie badań klinicznych zgłoszono 24 przypadki zapalenia okrężnicy. Istnieje wiarygodny mechanizm wyjaśniający rozwój sarkoidozy w efekcie immunomodulacyjnego działania daklizumabu beta i związek daklizumabu beta z innymi zdarzeniami związanymi z aktywnością układu immunologicznego. Uznaje się, że możliwy jest związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem daklizumabu beta i zapaleniem okrężnicy. Punkt 4.8 ChPL został zmieniony, aby uwzględnić sarkoidozę jako działanie niepożądane występujące niezbyt często oraz zapalenie okrężnicy jako działanie niepożądane występujące często.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji daklizumab beta komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną daklizumab beta pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.