

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zinbryta 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Zinbryta 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 150 mg de daclizumab beta em 1 ml de solução injetável.

Cada caneta pré-cheia contém uma seringa pré-cheia, contendo 150 mg de daclizumab beta em 1 ml de solução injetável.

Daclizumab beta é produzido numa linha celular de mamíferos (NS0) através de tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Líquido incolor a amarelado, transparente a ligeiramente opalescente com pH 6.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zinbryta é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) que tiveram uma resposta inadequada a, pelo menos, duas terapêuticas modificadoras da doença (TMDs) e para os quais o tratamento com qualquer outra TMD é contraindicado ou de outro modo não apropriado (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a vigilância de um médico com experiência no tratamento de esclerose múltipla.

Posologia

A dose recomendada de Zinbryta é de 150 mg, em injeção subcutânea, administrada uma vez por mês.

Caso os doentes se esqueçam de uma dose mas se encontrem no período até 2 semanas após a dose esquecida, estes devem ser instruídos para injetarem a dose esquecida o mais rapidamente possível e depois permanecerem no esquema de administração mensal original.

Se se esquecerem de uma dose e passarem mais de 2 semanas após a dose esquecida, os doentes devem omitir a dose esquecida, até à próxima dose programada e depois permanecerem no esquema de administração mensal original.

Apenas uma dose deve ser administrada de cada vez, para compensar a dose esquecida.

Populações especiais

Idosos

Houve exposição limitada em doentes com idade superior a 55 anos nos estudos clínicos com daclizumab beta. Não foi determinado se estes doentes respondem de forma diferente quando comparados com doentes mais jovens.

Compromisso renal

Daclizumab beta não foi estudado em doentes com compromisso renal. Como a excreção renal não é uma via principal de eliminação, não se consideram necessários ajustes de dose (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Daclizumab beta não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Zinbryta é contraindicado em doentes com compromisso hepático preexistente (ver secções 4.3 e 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Zinbryta em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Zinbryta destina-se a administração por via subcutânea.

Recomenda-se que os doentes sejam formados na técnica correta de autoadministração de injeções subcutâneas utilizando a seringa/caneta pré-cheia. Os locais habituais para injeções subcutâneas incluem a coxa, o abdómen e a parte de trás do braço.

Zinbryta é fornecido com a agulha pré-encaixada. As seringas/canetas pré-cheias contêm uma dose única e devem ser eliminadas após utilização.

Precauções a considerar antes de manusear ou administrar o medicamento

Uma vez retirado do frigorífico, deve deixar-se Zinbryta atingir a temperatura ambiente (20°C-30°C) (cerca de 30 minutos) antes da injeção. Não se devem usar fontes de calor externas, como água quente, para aquecer Zinbryta.

Este medicamento não deve ser utilizado se:

- a seringa/caneta estiver rachada ou partida
- a solução estiver turva ou forem visíveis partículas em suspensão na mesma
- a solução for de qualquer outra cor diferente de incolor a ligeiramente amarelada
- a caneta tiver caído ou estiver visivelmente danificada.

4.3 Contraindicações

Zinbryta é contraindicado em doentes com antecedentes de hipersensibilidade grave (por exemplo, anafilaxia ou reações anafilactoides) a todas as formas de daclizumab ou a qualquer um dos excipientes de Zinbryta (ver secção 6.1).

Doença hepática ou compromisso hepático preexistentes (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Lesões hepáticas

Devido ao risco de lesão hepática, a utilização de Zinbryta é restrita (ver secção 4.1).

Ocorreram lesões hepáticas graves, incluindo elevações das transaminases plasmáticas e casos fatais de hepatite autoimune e insuficiência hepática fulminante em doentes tratados com Zinbryta (ver secção 4.8). Os casos ocorreram pouco depois do início do tratamento, em doentes que tinham recebido ciclos repetidos de tratamento e vários meses após a descontinuação.

Antes de iniciar o tratamento com Zinbryta, devem ser obtidos os níveis de transaminases plasmáticas (ALT e AST) e de bilirrubina total e os doentes devem ser rastreados para a hepatite B (VHB) e C (VHC). Não é recomendado iniciar o tratamento em doentes com ALT ou AST ≥ 2 vezes o limite superior do normal (LSN) e o mesmo é contraindicado em doentes com compromisso hepático preexistente (ver secção 4.3). É recomendado que os doentes cujos testes sejam positivos para a infeção pelo VHB ou VHC consultem um médico especialista no tratamento do VHB ou VHC. Não é recomendado iniciar o tratamento em doentes com antecedentes de doenças autoimunes concomitantes que não a esclerose múltipla.

Os níveis de transaminases plasmáticas e de bilirrubina total do doente devem ser monitorizados pelo menos mensalmente e o mais próximo possível antes de cada administração, e mais frequentemente quando clinicamente indicado, durante o tratamento e até 6 meses após a última dose de Zinbryta. Recomenda-se a descontinuação do tratamento em doentes que apresentem níveis de ALT ou AST >3 vezes ao LSN, independentemente dos níveis de bilirrubina.

Os doentes devem ser informados sobre o risco de lesão hepática, a necessidade de uma monitorização periódica e advertidos sobre os sinais ou sintomas sugestivos de disfunção hepática. Se um doente desenvolver sinais ou sintomas clínicos sugestivos de disfunção hepática (por exemplo, náuseas inexplicáveis, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia e/ou urina escura), recomenda-se que sejam verificadas de imediato as transaminases plasmáticas e que o tratamento com Zinbryta seja descontinuado, conforme for adequado, e que o doente seja encaminhado de imediato para um hepatologista.

Deve considerar-se a descontinuação do tratamento se não for obtida uma resposta adequada ou se o doente não cumprir com os testes de monitorização hepática programados.

Deve ter-se precaução ao administrar medicamentos com potencial hepatotóxico conhecido, incluindo medicamentos não sujeitos a receita médica e suplementos à base de plantas, concomitantemente com Zinbryta (ver secção 4.5).

Consultar a secção abaixo, 'Orientação Educacional', para mais informações do Guia para Médicos sobre Gestão do Risco Hepático e do Cartão do Doente que são recomendados utilizar com este medicamento.

Orientação Educacional

Todos os médicos que pretendem prescrever Zinbryta devem garantir que estão familiarizados com o Guia para Médicos sobre Gestão do Risco Hepático sobre este medicamento.

O médico deve discutir o risco de lesões hepáticas com doentes e disponibilizar-lhes um Cartão do Doente.

O Cartão informa os doentes do risco de lesões hepáticas graves, e os seus sintomas possíveis, para que tenham conhecimento das situações em que devem contactar um profissional de saúde de forma atempada. Além disso, o Cartão explica a necessidade para monitorizar a função hepática e educa o doente sobre a importância de aderir às suas análises ao sangue mensalmente.

Reações da pele

Foram notificadas reações da pele, algumas graves (por exemplo, erupção cutânea esfoliativa ou dermatite, erupção da pele tóxica), com Zinbryta. As reações da pele resolveram-se geralmente com cuidados padrão, incluindo o tratamento com esteroides tópicos ou sistémicos. Se um doente desenvolver uma erupção difusa ou altamente inflamatória, pode ser necessário o encaminhamento para um dermatologista e a descontinuação de Zinbryta (ver secção 4.8).

Depressão

Zinbryta deve ser administrado com precaução em doentes com patologias depressivas anteriores ou atuais. Os doentes tratados com Zinbryta devem ser aconselhados a notificarem imediatamente ao médico prescritor quaisquer sintomas de nova depressão e/ou ideação suicida ou de agravamento dos mesmos. Se um doente desenvolver depressão grave, e/ou ideação suicida, deve considerar-se a descontinuação de Zinbryta (ver secção 4.8).

Infeções

Foram notificadas infeções, algumas graves (por exemplo, pneumonia e bronquite), com Zinbryta. Se houver desenvolvimento de infeção grave, pode ser necessário suspender o tratamento com Zinbryta até a infeção se resolver.

Foram notificadas infeções por tuberculose em doentes tratados com Zinbryta. Em doentes que tiveram tuberculose ou que vivem em áreas endémicas da doença, o rastreio de tuberculose ativa deve ser realizado antes do início do tratamento e os doentes devem ser monitorizados durante o tratamento.

Em doentes com infeção ativa grave, deve considerar-se um atraso no início da terapêutica com Zinbryta (ver secção 4.8).

Zinbryta não foi estudado em doentes com síndromes de imunodeficiência.

Anemia hemolítica autoimune

Foi notificada anemia hemolítica autoimune em doentes tratados com Zinbryta, que se resolveu com tratamento padrão e com a descontinuação de Zinbryta.

Se um doente desenvolver sinais ou sintomas de anemia hemolítica autoimune (p. ex. palidez, fadiga, urina escura, icterícia, falta de ar), considere encaminhar o doente para um especialista e descontinuar Zinbryta (ver secção 4.8).

Doenças gastrointestinais

Foi notificada colite com Zinbryta. A colite melhorou com a descontinuação de Zinbryta e o tratamento padrão. É aconselhável o encaminhamento de doentes que desenvolvem sintomas de colite (por exemplo, dor abdominal, febre, diarreia prolongada) para um médico especialista (ver secção 4.8).

Linfopenia

Os casos de linfopenia notificados durante os estudos clínicos com Zinbryta foram predominantemente de gravidade ligeira a moderada ($\geq 500/\text{mm}^3$). Não foi observada linfopenia grave sustentada ($< 500/\text{mm}^3$) nos estudos clínicos com Zinbryta. No entanto, como precaução, recomenda-se a monitorização através de um hemograma completo a cada 3 meses.

Não foi estabelecido o risco de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) associado ao tratamento com Zinbryta.

Considerações relacionadas com o excipiente

Este medicamento contém 0,14 mmol de sódio por dose. É, essencialmente, “isento de sódio” e pode ser usado em doentes submetidos a dieta com restrição de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se espera que Zinbryta passe pelo metabolismo das enzimas hepáticas ou eliminação renal. Os dados sobre a utilização concomitante de Zinbryta com terapêuticas sintomáticas para a EM são limitados.

Lesões hepáticas

Ocorreram casos de lesões hepáticas em doentes a tomar Zinbryta com outros medicamentos hepatotóxicos, embora o papel desempenhado por estes medicamentos seja incerto. Recomenda-se precaução ao administrar medicamentos com potencial hepatotóxico conhecido, incluindo medicamentos não sujeitos a receita médica e suplementos à base de plantas, concomitantemente com Zinbryta (ver secção 4.4).

Imunizações

Não foi estudada a segurança da imunização com vacinas virais vivas durante o tratamento com Zinbryta. Não é aconselhável a vacinação com vacinas vivas durante o tratamento e até 4 meses após a descontinuação.

Num estudo clínico, os doentes (n=90) em tratamento a longo prazo com Zinbryta conseguiram respostas imunitárias adequadas a uma vacina sazonal contra a gripe, inativada e trivalente. A magnitude da resposta imunitária à vacina sazonal da gripe e a proporção de doentes com seroconversão e seroproteção foram consistentes com as observadas em populações de voluntários saudáveis. Doentes em tratamento com Zinbryta podem receber vacinas não-vivas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Zinbryta em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Zinbryta só deve ser utilizado durante a gravidez se o potencial de benefício justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Os dados disponíveis de toxicologia em macacos cinomolgo em amamentação demonstraram excreção de daclizumab no leite (para mais informações ver secção 5.3). Desconhece-se se Zinbryta é secretado no leite humano. Embora a IgG humana seja secretada no leite humano, os dados publicados sugerem que os anticorpos no leite materno não entram nas circulações do recém-nascido e do lactente em quantidades substanciais. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Se uma mulher quiser amamentar durante o tratamento com Zinbryta, deve considerar-se o benefício da amamentação para a criança e da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foi detetado impacto sobre a fertilidade masculina ou feminina conforme avaliado pelos índices de fertilidade em estudos animais (ver secção 5.3). Não há dados sobre os efeitos de Zinbryta sobre a fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Zinbryta sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No estudo controlado com placebo (o estudo SELECT), 417 doentes receberam Zinbryta (150 mg, n=208; 300 mg, n=209; a cada 4 semanas) até durante um ano. No estudo ativo controlado (o estudo DECIDE), 919 doentes receberam Zinbryta (150 mg, a cada 4 semanas) e 922 doentes receberam interferão beta-1a intramuscular, (30 microgramas por semana) por um período mínimo de 2 anos e até 3 anos.

As reações adversas graves mais frequentemente notificadas, que tenham levado à descontinuação em doentes tratados com Zinbryta foram reações hepáticas, incluindo elevações das transaminases plasmáticas (5%), e reações cutâneas (4%) (ver secção 4.4).

As reações adversas mais frequentemente notificadas para Zinbryta foram erupção cutânea, aumento da alanina aminotransferase (ALT), depressão, nasofaringite, infecção das vias respiratórias superiores, *influenza*, dor na orofaringe e linfadenopatia.

Lista tabular das reações adversas

As reações adversas são apresentadas de acordo com os termos MedDRA por frequência e incidência dentro das Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA. Dentro de cada grupo de frequência, são apresentadas as reações adversas em ordem decrescente de gravidade. A incidência de reações adversas é expressa de acordo com as seguintes categorias:

- Muito frequentes ($\geq 1/10$)
- Frequentes ($\geq 1/100$, $<1/10$)
- Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)
- Raros ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)
- Muito raros ($<1/10.000$)
- Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Tabela 1: Reações adversas notificadas para Zinbryta 150 mg

Classes de Sistemas de Órgãos	Reação Adversa	Frequência
Infecções e infestações	Infecção das vias respiratórias superiores†	Muito frequente
	Nasofaringite†	Muito frequente
	Pneumonia	Frequente
	Infecção do trato respiratório	Frequente
	Bronquite	Frequente
	Infecção viral	Frequente
	Influenza†	Frequente
	Laringite	Frequente
	Tonsilite†	Frequente
	Faringite	Frequente
	Foliculite	Frequente
	Rinite*	Frequente
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfadenopatia†	Frequente
	Linfadenite	Frequente
	Anemia*	Frequente
	Anemia hemolítica autoimune	Pouco frequente
Doenças do sistema imunitário	Sarcoidose	Pouco frequente
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão*	Frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dor na orofaringe†	Frequente
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Frequente
	Colite	Frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Dermatite	Frequente
	Dermatite alérgica	Frequente
	Eczema†	Frequente
	Psoríase	Frequente
	Dermatite seborreica†	Frequente
	Exfoliação da pele	Frequente
	Erupção cutânea*†	Frequente
	Erupção maculopapular	Frequente
	Acne†	Frequente
	Eritema	Frequente
	Prurido	Frequente
	Pele seca	Frequente
	Erupção descamativa	Pouco frequente
	Erupção tóxica da pele	Pouco frequente
	Eczema numular	Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia*	Frequente
Afeções hepatobiliares	Transaminases aumentadas	Muito frequente
	Hepatite autoimune	Pouco frequente
	Hepatite fulminante	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico	Anomalia nos testes de função hepática	Muito frequente
	Diminuição da contagem linfocitária	Frequente

*Observado com uma incidência $\geq 2\%$ superior em relação a placebo

†Observado com uma incidência $\geq 2\%$ superior do que interferão beta-1a (intramuscular)

Descrição de reações adversas selecionadas

Lesões hepáticas

Ocorreram lesões hepáticas graves, incluindo casos fatais de hepatite autoimune e insuficiência hepática fulminante em doentes tratados com Zinbryta. Foram observadas reações graves, incluindo hepatite autoimune, hepatite e icterícia, em 1,7% dos doentes em ensaios clínicos.

Em estudos clínicos, as elevações das transaminases plasmáticas ocorreram em qualquer altura durante o tratamento e até 6 meses após a última dose de Zinbryta. A maioria dos doentes apresentou aumentos ligeiros inferiores ou até 3 x LSN e que se resolveram espontaneamente. Em ensaios clínicos, foi notificada com maior frequência, uma incidência superior de elevações de ALT ou AST em doentes tratados com Zinbryta comparado com placebo ou interferão beta-1a (intramuscular). A incidência de descontinuação devido a disfunções hepáticas relacionadas com o medicamento foi 5% em doentes tratados com Zinbryta e 4% em interferão beta-1a (intramuscular).

Tabela 2. Incidências cumulativas do aumento máximo dos níveis de ALT ou AST (com base em dados laboratoriais) observadas nos ensaios clínicos

	Daclizumab 150 mg (N=1943)	Interferão beta-1a (N=922)	Placebo (N=204)
Exposição total (doente-anos)	7011	1884	210
≥ 3 x LSN	13,6%	8,5%	3,4%
> 5 x LSN	9,0%	3,4%	0,5%
> 10 x LSN	4,3%	1,3%	0,0%
> 20 x LSN	1,4%	0,4%	0,0%
AST ou ALT ≥ 3 x LSN e bilirrubina total ≥ x 2 LSN	0,77%	0,1%	0,5%

Reações da pele

Em estudos clínicos Zinbryta aumentou a incidência de reações da pele [18% vs 13% (placebo); 37% vs 19% (interferão beta-1a (intramuscular))] e reações graves da pele [<1% vs 0% (placebo); 2% vs <1% (interferão beta-1a (intramuscular))] comparativamente com placebo e interferão beta-1a (intramuscular).

As reações da pele mais frequentes foram erupção cutânea, dermatite e eczema. A maioria dos doentes teve reações da pele de gravidade ligeira ou moderada. A descontinuação devido a reações da pele foi de 4% em doentes tratados com Zinbryta.

Depressão

Em estudos clínicos, Zinbryta aumentou a incidência de depressão [5% vs 1% (placebo); 8% vs 6% (interferão beta-1a (intramuscular))]; a incidência de reações graves de depressão foi <1% com Zinbryta.

Infeções

Em estudos clínicos, Zinbryta aumentou a incidência de infeções [50% vs 44% (placebo) e 65% vs 57% (interferão beta-1a (intramuscular))] e infeções graves [3% vs 0% (placebo); 4% vs 2% (interferão beta-1a (intramuscular))] comparado com placebo e interferão beta-1a (intramuscular). Os tipos de infeções mais frequentes foram infeções das vias respiratórias superiores e infeções virais. A duração mediana foi semelhante entre os grupos de tratamento. A taxa de infeções e as infeções graves não aumentaram ao longo do tempo. A maioria dos doentes com infeções continuou em tratamento com Zinbryta. A descontinuação de Zinbryta devido a infeções foi <1%.

Anemia hemolítica autoimune

Foi notificada anemia hemolítica autoimune em < 1% dos doentes tratados com Zinbryta em estudos clínicos.

Doenças gastrointestinais

Foi notificada uma maior incidência de colite grave (<1%) em doentes tratados com Zinbryta em estudos clínicos.

Linfoadenopatia

Em estudos clínicos, Zinbryta aumentou a incidência de linfoadenopatia, com o início a ocorrer durante o período de tratamento. A descontinuação devido a linfoadenopatia foi <1% em doentes tratados com Zinbryta. A maioria dos doentes com linfoadenopatia continuou em tratamento com Zinbryta, e a maioria dos casos resolveu-se em 3 meses.

Imunogenicidade

No estudo DECIDE (ver secção 5.1), os doentes foram testados para anticorpos antifármaco (daclizumab beta) na semana 4 e aproximadamente a cada 3 meses a partir dessa semana. Observaram-se anticorpos antifármaco e anticorpos neutralizantes emergentes do tratamento em 19% (175/913) e 8% (71/913) dos doentes do estudo, respetivamente. A maioria das respostas aos anticorpos antifármaco emergentes do tratamento foram transitórias (12% [110/913]) e a restante minoria (7% [65/913]) foram persistentes. Entre os doentes avaliáveis, a maioria das respostas ao anticorpo neutralizante emergente do tratamento foram transitórias (6% [56 de 913]) e 2% de doentes (15 de 913) tiveram respostas persistentes. As respostas de anticorpos antifármaco e anticorpos neutralizantes emergentes do tratamento ocorreram predominantemente durante o primeiro ano de tratamento e a sua frequência declinou com a continuação do tratamento com Zinbryta.

Em doentes com anticorpos neutralizantes, a depuração de daclizumab beta aumentou em média 19% (ver secção 5.2). Não houve uma correlação aparente do desenvolvimento de anticorpos antifármaco ou anticorpos neutralizantes à resposta clínica, reação adversa, ou perfil farmacodinâmico de daclizumab beta.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

A experiência conhecida com sobredosagem é limitada. A segurança de doses superiores a 300 mg administradas por via subcutânea e 400 mg por via intravenosa não foi avaliada. As doses até este nível foram bem toleradas sem evidência de toxicidade aguda. Espera-se que as potenciais reações adversas além deste nível sejam consistentes com o perfil de segurança para daclizumab beta em doentes com EM.

Tratamento

Em caso de sobredosagem, os doentes podem necessitar de cuidados médicos e deve ser dado o tratamento de suporte adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores, inibidores de interleucina, código ATC: L04AC01

Mecanismo de ação

Daclizumab beta é um anticorpo monoclonal humanizado de IgG1 que se liga ao CD25 (IL-2R α), e evita que a IL-2 se ligue ao CD25. Daclizumab beta modula a sinalização da IL-2 ao bloquear a sinalização do recetor de alta afinidade da IL-2 dependente do CD25, resultando em níveis superiores de IL-2 disponíveis para sinalização através do recetor da IL-2 de afinidade intermédia. Os efeitos chave desta via de modulação IL-2, potencialmente relacionada com os efeitos terapêuticos de daclizumab beta em EM incluem respostas de antagonismo seletivo de células T ativadas e expansão das células “killer” naturais (NK) do imunoregulador CD56^{bright}, que se demonstrou diminuir seletivamente as células T-ativadas. Acredita-se que, em conjunto, estes efeitos imunomoduladores de daclizumab beta reduzem a patologia do SNC na EM e desta forma reduzem a ocorrência de surtos e da progressão da incapacidade.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos, os efeitos farmacodinâmicos de Zinbryta 150 mg administrado por via subcutânea em intervalos de 4 semanas foram consistentes com a modulação da sinalização da IL-2 conforme evidenciado pela saturação rápida e sustentada dos recetores alvo CD25 em células T circulantes e um aumento sustentado de aproximadamente 2 vezes na concentração plasmática da IL-2. Além disso, observou-se um aumento nas células NK de CD56^{bright} e uma diminuição nas células T reguladoras (definidas como células T CD4⁺CD127^{low}FoxP3⁺) no período de 2 semanas após a primeira dose, com um aumento vezes sustentado de 5 vezes das células NK CD56^{bright} acima do valor inicial e uma diminuição de aproximadamente 60% nas células T reguladoras na fase de tratamento, com um retorno aos níveis iniciais de aproximadamente 20-24 semanas após a última dose. Durante o tratamento com Zinbryta, as contagens celulares medianas para os principais subconjuntos imunitários (células T, B e NK) permaneceram em valores normais; as contagens de linfócitos totais, células T e B diminuíram em média $\leq 10\%$ dos valores iniciais durante o primeiro ano de tratamento. As contagens de linfócitos totais voltaram aos níveis iniciais aproximadamente 8-12 semanas após a última dose de Zinbryta (150mg). As contagens totais de linfócitos $< 0,8 \times 10^9$ células/L ([*Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE*] Grau 2; pelo menos uma medida) ocorreu em 4% dos doentes tratados com placebo e 5% dos doentes tratados com Zinbryta no estudo SELECT, e 9% de doentes tratados com interferão beta-1a (intramuscular) e 8% de doentes tratados com Zinbryta no estudo DECIDE. A contagem total de células NK aumentou aproximadamente 1,5-vezes como resultado da alteração das células NK de CD56^{bright}.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Zinbryta foi demonstrada em dois estudos (SELECT e DECIDE) em doentes com EMS. O estudo SELECT foi de dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo com Zinbryta 150 mg (n=208), ou 300 mg (n=209) versus placebo (n=204) a cada 4 semanas durante 52 semanas. O estudo DECIDE foi de dupla ocultação, aleatorizado, de grupo paralelo, com controlo ativo com Zinbryta 150 mg a cada 4 semanas (n=919) versus interferão beta-1a (intramuscular) 30 microgramas por semana (n=922), durante um mínimo de 2 anos e um máximo de 3 anos (96 a 144 semanas). O desenho do estudo e as características iniciais são apresentados na tabela 3.

Tabela 3: Desenho do estudo e características iniciais para o Estudo SELECT e Estudo DECIDE

Nome do Estudo	SELECT	DECIDE
Desenho do Estudo		
Tratamento	52 semanas	96 a 144 semanas
História da doença	Doentes com EMS, com pelo menos 1 surto (clínico e/ou durante o ano anterior à aleatorização e com uma pontuação EDSS de 0 a 5,0. Para o DECIDE, era também necessário pelo menos 2 surtos (um dos quais um surto clínico) nos 3 anos anteriores	
Características iniciais		
Média de idade (anos)	35,7	36,3

Duração média da doença (anos)	4,1	4,2
Número médio de surtos nos 12 meses anteriores ao estudo	1,4	1,6
Pontuação média EDSS	2,5	2,0
Percentagem com EDSS $\geq$ 3,5	36%	30%
Percentagem com $\geq$ 1 lesão intensificada por Gd (média)	44% (1,8)	46% (2,1)
Percentagem $\geq$ 2 surtos no ano anterior ao estudo	31%	46%
Percentagem de utilização anterior de DMT (%)	20%	41%

Os resultados para o Estudo SELECT são apresentados na Tabela 4. O tratamento com Zinbryta 150 mg em intervalos de 4 semanas *versus* placebo reduz significativamente a taxa anualizada de surtos (TAS) e o risco de surto comparado com placebo. Adicionalmente, houve um efeito estatisticamente significativo na progressão da incapacidade confirmada às 24 semanas em doentes tratados com Zinbryta com um risco relativo de 0,24 [95% IC:0,09; 0,63]. A dose de 300 mg não apresentou um benefício adicional sobre a dose de 150 mg.

Tabela 4: Resultados clínicos e de RM no estudo SELECT (às 52 semanas)

	Placebo	Zinbryta 150 mg	Valor-p
Parâmetros clínicos			
Número de doentes	196	201	
Taxa anualizada de surtos	0,458	0,211	p<0,0001
Taxa [95% IC]		0,461 [0,318; 0,668]	
Percentagem de doentes sem surtos	64%	81%	p<0,0001
Risco relativo* [95% IC]		0,45 [0,30; 0,67]	
Percentagem com progressão da incapacidade confirmada às 24 semanas	11%	2,6%	p=0,0037
Risco relativo [95% IC]		0,24 [0,09; 0,63]	
Percentagem com progressão da incapacidade confirmada às 12 semanas	13%	6%	p=0,0211
Risco relativo [95% IC]		0,43 [0,21; 0,88]	
Alteração média na pontuação física MSIS-29	Agravamento de 3,0 pontos	Melhoria de 1,0 ponto	p=0,0008
Parâmetros de RM[#]			
Número médio de lesões hiperintensas T2, novas ou recém-aumentadas	8,13	2,4	p<0,0001
Taxa média de lesão [95% IC]		0,30 [0,22; 0,40]	
Número médio de novas lesões T1 intensificadas por Gd entre 8 e 24 semanas (em RM mensais)	4,79	1,46	p<0,0001
Taxa média de lesão [95% IC]		0,31 [0,20; 0,48]	

*Risco relativo para o risco de surto

As análises de RM utilizaram um conjunto de dados avaliáveis para cada parâmetro; lesões T1 intensificadas por Gd na população mais frequentemente monitorizada por RM

A Tabela 5 e as Figuras 1-2 mostram os resultados para o estudo DECIDE. Zinbryta reduziu significativamente a TAS e o risco de surto, comparado com os doentes tratados com interferão beta-1a (intramuscular). Adicionalmente, houve um efeito estatisticamente significativo na progressão de incapacidade confirmada às 24 semanas, em doentes tratados com Zinbryta com um risco relativo de 0,73 [95% IC:0,55; 0,98]. Na semana 96, Zinbryta demonstrou uma redução com significado estatístico no número de lesões hiperintensas T2 novas ou recém-aumentadas, no número de novas lesões T1 intensificadas por Gd- e no número médio de novas lesões hipointensas. Adicionalmente, Zinbryta reduziu o agravamento, com significado clínico, do impacto físico da esclerose múltipla notificado pelo doente ($\geq 7,5$ pontos de agravamento desde o início até à semana 96 na pontuação física MSIS -29) comparado com o interferão beta-1a (intramuscular).

Tabela 5: Resultados clínicos e de RM no estudo clínico DECIDE (96 a 144 semanas) (Valores referem-se aos resultados às 96 semanas, a menos que seja indicado de outra forma.)

	Interferão beta-1a (intramuscular) 30 microgramas	Zinbryta 150 mg	Valor-p
Parâmetros clínicos			
Número de doentes	922	919	
Taxa anualizada de surtos*	0,393	0,216	
Taxa* [95% IC]		0,550 [0,469; 0,645]	p<0,0001
Percentagem de doentes sem surtos	59%	73%	
Risco relativo# * [95% IC]		0,59 [0,50; 0,69]	p<0,0001
Percentagem com progressão da incapacidade confirmada às 24 semanas	12%	9%	
Risco relativo * [95% IC]		0,73 [0,55; 0,98]	p=0,03
Percentagem com progressão da incapacidade confirmada às 12 semanas	14%	12%	
Risco relativo * [95% IC]		0,84 [0,66; 1,07]	p=0,16
Percentagem de doentes com agravamento com significado clínico na pontuação física MSIS-29 (≥7,5 pontos)	23%	19%	
Razão de probabilidade [95% IC]		0,76 [0,60; 0,95]	p=0,018
Parâmetros de RM			
Número médio de lesões T2, novas ou recém-aumentadas, hiperintensas	9,44	4,31	
Taxa média de lesão [95% IC]		0,46 [0,39; 0,53]	p<0,0001
Número médio de novas lesões T1 intensificadas por Gd	1,0	0,4	
Razão de probabilidade [95% IC]		0,25 [0,20; 0,32]	p<0,0001
Número médio de novas lesões T1 hipointensas	4,43	2,13	
Taxa média de lesão [95% IC]		0,48 [0,42; 0,55]	p<0,0001

*As taxas e reduções de risco/parâmetros são calculados durante um período de tratamento de até 144 semanas.

Risco relativo para o risco de surto.

† As análises de RM utilizaram um conjunto de dados avaliáveis para cada parâmetro da RM.

As análises do subgrupo dos estudos SELECT e DECIDE demonstraram um efeito consistente de Zinbryta comparado com placebo e interferão beta-1a (intramuscular) em todos os subgrupos definidos pelas características demográficas e características da doença EM. Na análise do subgrupo do estudo DECIDE, houve uma redução estatisticamente significativa quando comparada com interferão beta-1a (intramuscular) da TAS e do número de lesões hiperintensas em T2 novas ou recém-aumentadas, em todos os subgrupos (género, idade, esclerose múltipla anterior e terapêutica DMT e níveis de atividade da doença).

Embora o efeito na progressão de incapacidade tenha sido principalmente observado em doentes com EDSS basal < 3,5, a evidência de eficácia foi demonstrada em doentes com EM secundária progressiva com surtos (EMSP), definida por uma EDSS basal $\geq 3,5$ e, pelo menos, um de três factores: agravamento de EDSS confirmado às 24 semanas, ou declínio $\geq 20\%$ no teste *Timed 25-foot Walk (T25FW)*, ou declínio $\geq 20\%$ no teste *9-Hole Peg Test (9-HPT)*.

Eficácia em doentes com doença muito ativa

Definiu-se doença muito ativa da seguinte forma:

- Doentes com 2 ou mais surtos em 1 ano, e com 1 ou mais lesões intensificadas por Gd na RM do cérebro, ou
- Doentes que não conseguiram responder a uma série completa e adequada (pelo menos 1 ano) de tratamento com DMT anterior, tendo tido pelo menos 1 surto no ano anterior enquanto em terapêutica e, pelo menos 9 lesões hiperintensas T2 na RM craniana ou pelo menos 1 lesão intensificada por Gd, ou tendo uma taxa de surto inalterada ou aumentada no ano anterior conforme comparado nos 2 anos anteriores.

Os dados do ensaio clínico DECIDE demonstraram efeitos de tratamento consistentes no subgrupo da doença muito ativa. Comparado com interferão beta-1a intramuscular (n=440), Zinbryta (n=404) levou a reduções na TAS (taxa 0,52 [95% IC: 0,42; 0,64], $p < 0,0001$), no número de lesões hiperintensas em T2 novas ou recém-aumentadas (taxa média de lesão 0,46 [95% IC: 0,37; 0,57], $p < 0,0001$), e na progressão da incapacidade confirmada às 24 semanas (risco relativo 0,60 [95% IC: 0,40; 0,89], $p = 0,012$).

Figura 1: Percentagem de doentes sem surtos (Estudo DECIDE)

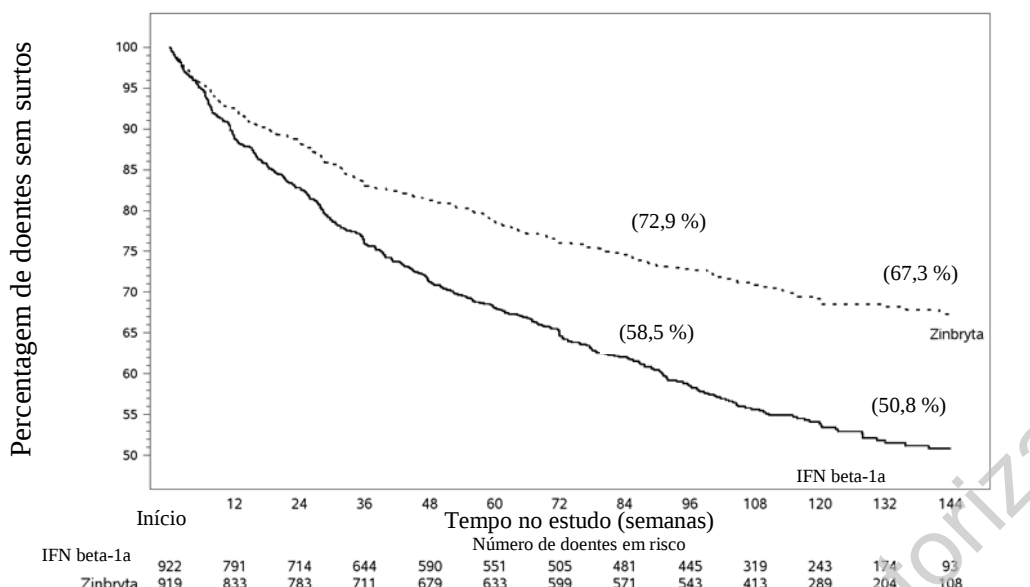
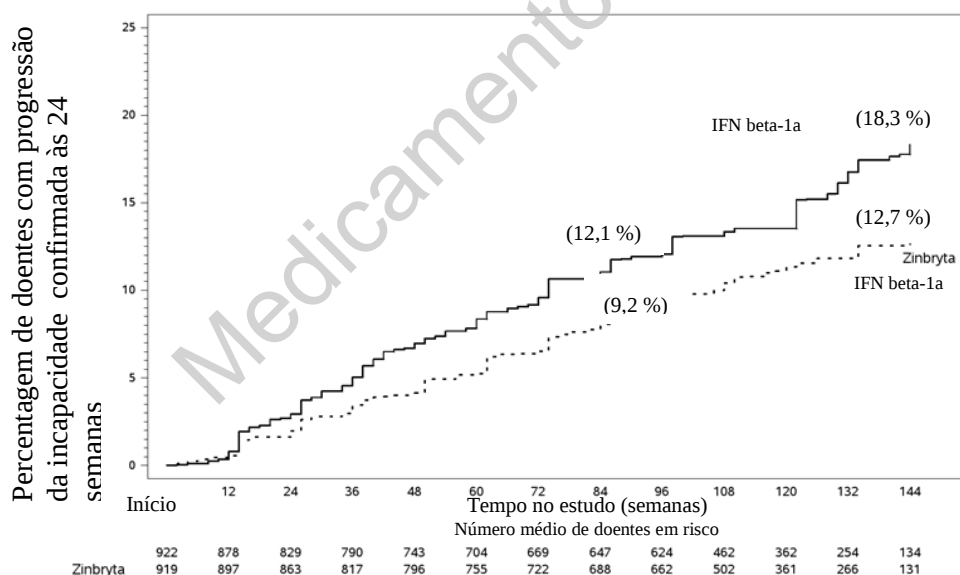


Figura 2: Proporção de doentes com progressão da incapacidade confirmada à semana 24 (Estudo DECIDE)



População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados de estudos com Zinbryta em um ou mais subgrupos da população pediátrica em tratamento para a esclerose múltipla (ver secção 4.2 para informação em uso pediátrico).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de daclizumab é bem descrita num modelo de dois compartimentos com primeira ordem de absorção e eliminação.

Absorção

Após a administração subcutânea de daclizumab beta, o tempo mediano para atingir as concentrações plasmáticas máximas (T_{max}) variou de 5 a 7 dias. A biodisponibilidade absoluta de daclizumab beta 150 mg, administrado por via subcutânea, foi de aproximadamente 90% com base na análise farmacocinética das dosagens subcutâneas e intravenosas de um estudo cruzado.

Distribuição

Após a administração subcutânea de daclizumab beta 150 mg a cada 4 semanas, as concentrações plasmáticas de daclizumab beta em estado estacionário, foram conseguidas na 4ª dose e daclizumab beta acumulou a um nível de aproximadamente 2,5-vezes comparado com uma dose única. Em estado estacionário, as medianas da concentração plasmática máxima de daclizumab beta (C_{max}), da concentração plasmática mínima (C_{min}) e da área sob a curva de concentração plasmática-tempo sobre os valores de intervalo de administração (AUC_{tau}) foram de aproximadamente 30 microgramas/mL, 15 microgramas/mL e 640 dia*microgramas/mL, respetivamente, com variabilidade inter-doente (% CV) de aproximadamente 40%.

Com base na análise farmacocinética de um estudo cruzado, o volume de distribuição em estado estacionário de daclizumab beta é 6,34 L num doente com um peso corporal de 68 kg (mediana aproximada dos doentes avaliados). Este pequeno volume de distribuição indica que daclizumab beta é confinado principalmente aos espaços vasculares e intersticiais.

Biotransformação

A via metabólica exata para daclizumab beta não foi caracterizada. Enquanto um anticorpo monoclonal de IgG1, espera-se que daclizumab beta passe pelo catabolismo para peptídeos e aminoácidos da mesma forma que IgG endógena. Não se espera que daclizumab beta passe pelo metabolismo por enzimas hepáticas como as isoenzimas CYP (ver secção 4.5).

Eliminação

Enquanto um anticorpo monoclonal IgG1, não se espera que daclizumab beta passe por eliminação renal.

Com base na análise farmacocinética do estudo cruzado, a depuração de daclizumab beta é 0.212 L/dia com um valor de semivida terminal de aproximadamente 21 dias. A depuração de daclizumab beta em doentes que desenvolveram anticorpos neutralizantes foi, em média, 19% superior (ver secção 4.8 Imunogenicidade).

Linearidade/não linearidade

Consistente com os resultados de estudos individuais, a análise farmacocinética do estudo cruzado indicou que a exposição a daclizumab beta é mais do que proporcional à dose no intervalo de 50 mg a 100 mg de dose subcutânea e é proporcional à dose no intervalo de 100 mg a 300 mg de dose subcutânea.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Dentro dos regimes estudados de daclizumab beta 150 mg e 300 mg administrados por via subcutânea em intervalos de 4 semanas em doentes com EM, não houve uma relação clara entre a exposição de daclizumab beta e os parâmetros de eficácia clínica (TAS, lesões T2 e lesões intensificadas por Gd) ou parâmetros de segurança de interesse (situação de infeção grave, reação adversa moderada ou grave, e níveis de AST/ALT > 5 vezes o LSN).

Populações especiais

Compromisso renal ou hepático

Não foram efetuados estudos para avaliar a farmacocinética de daclizumab beta em doentes com compromisso renal nem hepático. Não se espera que daclizumab beta passe por eliminação renal nem pelo metabolismo por enzimas hepáticas (ver secção 4.2).

Peso

Com base na análise farmacocinética do estudo cruzado, o peso corporal contribuiu para menos de 40% da variabilidade inter-doente na depuração de daclizumab beta. Não se observaram diferenças significativas na eficácia ou segurança clínicas entre os subgrupos de doentes com EM por quartil de peso do estudo DECIDE.

Idade e género

Com base na análise farmacocinética do estudo cruzado, a farmacocinética de daclizumab beta não foi influenciada pela idade (idade: 18 a 66 anos; n=1670) ou género (n = 567 homens e 1103 mulheres).

Raça

Não se observaram diferenças farmacocinéticas entre voluntários saudáveis japoneses e caucasianos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de segurança pré-clínica foram realizados em macacos cinomolgo devido à especificidade da espécie de daclizumab beta se ligar apenas ao CD25 de humanos ou primatas.

Carcinogénese

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com daclizumab beta. Em dois estudos de 9 meses em macacos não se observou tecido pré-neoplásico ou neoplásico.

Mutagénese

Não foram realizados estudos de genotoxicidade.

Toxicidade reprodutora

Daclizumab beta não afetou a capacidade reprodutora em fêmeas e machos de macacos cinomolgos (AUC em fêmeas e machos até 85 e 100 vezes superior à exposição na dose clínica, respetivamente). Não teve efeito no desenvolvimento fetal e não houve evidência de teratogenicidade. Daclizumab beta não teve efeito no desenvolvimento peri- e pós-natal desde o nascimento até 6 meses nos descendentes. As exposições (AUC) nestes estudos variaram de 55 a 140 vezes do que se observou com a dose clínica. Foi detetado daclizumab beta no leite de 11/14 macacos em aleitamento, a níveis que foram <0,122% dos níveis do plasma materno, sem se observarem reações adversas nos descendentes.

Toxicologia

Nos dois estudos de 9 meses realizados em macacos cinomolgo, daclizumab beta foi administrado por via subcutânea em doses bi-semanais de 10-200 mg/kg.

A administração crónica de daclizumab beta em todas as doses aumentou a incidência de achados na pele (comparados aos observados em animais de controlo). Estes achados (áreas da pele secas, com manchas vermelhas salientes, quando comparados aos controlos, que se correlacionaram microscopicamente com acantose/hiperqueratose e inflamação subaguda a crónica) foram caracterizados predominantemente como ligeiras a moderadas, com um caso avaliado como grave.

Observou-se um aumento na incidência de agregados microgliais dependentes da dose, no cérebro e medula espinal de macacos tratados com ≥ 35 mg/kg, (AUC 27 vezes superior à dose clínica), acima dos anteriores observados. Após um período de recuperação de até 12 semanas, houve evidência de reversibilidade. Os agregados microgliais em macacos não aumentaram na incidência nem na gravidade com duração superior da administração e não estiveram associados a lesões neuronais nem

efeitos neurocomportamentais. Um pequeno subgrupo de agregados microgliais foi associado com microhemorragia mas sem sequelas funcionais evidentes em macacos.

Os estudos de investigação *in vitro* sugerem que os agregados microgliais não se devem a um efeito direto de daclizumab beta sobre as células da microglia mas é provável que sejam atribuíveis a um aumento de biodisponibilidade local da IL-2.

A relevância clínica dos agregados microgliais é desconhecida, no entanto, não foram observados em macacos efeitos neurológicos nefastos devido à alteração microscópica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Succinato de sódio
Ácido succínico
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Zinbryta pode ser conservado a temperatura ambiente (até 30°C) na embalagem original durante 30 dias.

Não volte a colocar Zinbryta no frigorífico depois de aquecer à temperatura ambiente.

Se Zinbryta tiver estado fora do frigorífico durante um período total superior a 30 dias ou, se não tem a certeza há quanto tempo Zinbryta tem estado à temperatura ambiente, deve ser eliminado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Ver secção 6.3 para mais informações sobre conservação a temperatura ambiente.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia de vidro (Tipo I) com uma tampa de borracha e proteção da agulha em termoplástico rígido, contendo 1 mL de solução. Uma agulha de calibre 29, embutida em 1,27 cm (0,5 polegada) está pré-fixa à seringa.

Apresentações da embalagem:

- Embalagem contendo uma seringa de 150 mg pré-cheia.
- Embalagem múltipla para 3 meses contendo três seringas de 150 mg pré-cheias (3 caixas contendo 1 seringa cada).

Uma seringa pré-cheia de Zinbryta está contida dentro de uma caneta com um injetor impulsionado por uma mola denominada Caneta Zinbryta. A seringa dentro da caneta é uma seringa pré-cheia feita de vidro (Tipo 1) com uma tampa de borracha e proteção da agulha em termoplástico rígido, contendo 1 mL de solução. Uma agulha de calibre 29, embutida em 1,27 cm (0,5 polegada) é pré-fixada à seringa.

Apresentações da embalagem:

- Embalagem contendo uma caneta de 150 mg pré-cheia.
- Embalagem múltipla para três meses contendo três canetas de 150 mg pré-cheias (3 caixas contendo 1 caneta cada).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 1 de julho de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
ESTADOS UNIDOS

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Atualização de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Guia para Médicos sobre Gestão do Risco Hepático, Cartão do Doente e Formulário de Consentimento Informado

Antes do lançamento de Zinbryta em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deve acordar o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, modalidades de distribuição e qualquer outro aspeto do programa com a Autoridade Nacional Competente.

O TAIM deverá assegurar que em cada Estado Membro da UE onde Zinbryta é comercializado, será disponibilizada a todos os prescritores orientação educacional com o objetivo de prevenir e/ou minimizar o risco de lesões hepáticas graves (com potencial risco de vida ou fatais) e de informar os doentes sobre a imprevisibilidade destes acontecimentos, devendo o mesmo conter os seguintes elementos:

- Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Folheto Informativo (FI);
- Guia para Médicos sobre Gestão do Risco Hepático;
- Cartão do Doente;
- Formulário de Consentimento Informado.

O **Guia para Médicos sobre Gestão do Risco Hepático** deve informar os profissionais de saúde sobre:

- O risco imprevisível de lesões hepáticas graves e potencialmente fatais em qualquer altura durante o tratamento e até vários meses após a última dose;
- A contraindicação em todos os doentes com doença hepática ou compromisso hepático preexistentes;
- A recomendação para não iniciar o tratamento em doentes com doenças autoimunes (que não a esclerose múltipla);
- A necessidade de despistar hepatite B e C antes de iniciar o tratamento e de encaminhar os doentes com teste positivo para o VHB ou VHC para consulta com um médico especialista no tratamento dessas doenças.
- A recomendação para não iniciar Zinbryta em doentes com níveis de ALT ou AST ≥ 2 vezes o LSN, e de descontinuar o tratamento em doentes com níveis de ALT ou AST > 3 vezes o LSN;
- A importância de monitorizar a função hepática (níveis de AST, ALT e bilirrubina total) pelo menos mensalmente (ou mais frequentemente quando clinicamente indicado), o mais próximo possível antes de cada administração, e até seis meses após a última dose;
- A gestão dos doentes a receberem Zinbryta e que apresentam sinais e sintomas de potenciais lesões hepáticas, incluindo a descontinuação do tratamento, a potencial consideração de terapêutica adicional e o encaminhamento imediato para um hepatologista;
- A necessidade de tomar precauções relativamente à utilização concomitante de outros medicamentos hepatotóxicos;
- A necessidade de disponibilizar ao doente o Cartão do Doente e o Formulário de Consentimento

Informado, conversar sobre o seu conteúdo antes de se iniciar o tratamento com Zinbryta, informar os doentes sobre o risco de lesões hepáticas, a necessidade de monitorização periódica e de sinais ou sintomas sugestivos de disfunção hepática.

O Cartão do Doente deve:

- Ser concebido para permitir aos médicos apresentar informação de fácil compreensão para o doente;
- Informar os doentes sobre os riscos imprevisíveis de lesões hepáticas graves e potencialmente fatais em qualquer momento durante o tratamento e até vários meses após o tratamento;
- Informar os doentes sobre a necessidade de monitorizar a função hepática durante o tratamento e até 6 meses após a última dose de Zinbryta;
- Educar o doente sobre a importância de:
 - Cumprir com as monitorizações mensais da função hepática (ou mais frequentemente, conforme clinicamente indicado durante o tratamento);
 - Reconhecer os sintomas e sinais de uma possível lesão hepática para que esteja alerta das situações em que deve contactar um médico atempadamente;

O **Formulário de Consentimento Informado** tem por objetivo disponibilizar informação sobre o risco de lesões hepáticas graves nos doentes. Deve incluir os seguintes elementos:

- Antes do (re)início do tratamento, a confirmação de:
 - Uma conversa entre o médico e o doente sobre o risco de lesões hepáticas graves e potencialmente fatais e sobre a natureza imprevisível das referidas reações e sobre a possibilidade de ter de alterar o tratamento em caso de níveis de ALT ou AST > 3 vezes o LSN;
 - Compreensão por parte do doente da informação fornecida sobre os riscos;
 - Receção de uma cópia do formulário de consentimento informado;
 - Receção do Cartão do Doente;
- A importância da monitorização da função hepática, pelo menos mensalmente durante o tratamento (ou mais frequentemente quando clinicamente indicado), e até 6 meses após a última dose;
- A importância de detetar sinais e sintomas que possam indicar lesão hepática e, se qualquer um destes ocorrer, contactar de imediato o seu médico;
- Dados do doente, assinatura e data;
- Nome do prescritor, assinatura e data.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zinbryta 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Zinbryta 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
daclizumab beta

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 150 mg de daclizumab beta em 1 mL
Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de daclizumab beta em 1 mL

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Succinato de sódio, ácido succínico, cloreto de sódio, polissorbato 80, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia

1 caneta pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização única.

Abrir aqui
Rasgar aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30°C) d um período único de até 30 dias. Não pode voltar a ser colocado no frigorífico após conservação à temperatura ambiente.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Zinbryta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:

SN:

NN:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR – EMBALAGEM MÚLTIPLA (Com *blue box*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zinbryta 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Zinbryta 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
daclizumab beta

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 150 mg de daclizumab beta em 1 mL
Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de daclizumab beta em 1 mL

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Succinato de sódio, ácido succínico, cloreto de sódio, polissorbato 80, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

Embalagem múltipla: 3 (3 embalagens de 1) seringas pré-cheias.

Embalagem múltipla: 3 (3 embalagens de 1) canetas pré-cheias.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30°C) durante um período único de até 30 dias. Não pode voltar a ser colocado no frigorífico após conservação à temperatura ambiente.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Zinbryta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:

SN:

NN:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO**EMBALAGEM INTERIOR – EMBALAGEM MÚLTIPLA (Sem blue box)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zinbryta 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Zinbryta 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
daclizumab beta

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 150 mg de daclizumab beta em 1 mL
Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de daclizumab beta em 1 mL

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Succinato de sódio, ácido succínico, cloreto de sódio, polissorbato 80, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia. Componentes de uma embalagem múltipla, não podem ser vendidos separadamente.

1 caneta pré-cheia. Componentes de uma embalagem múltipla, não podem ser vendidos separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização única.

Abrir aqui
Rasgar aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30°C) durante um período único de até 30 dias. Não pode voltar a ser colocado no frigorífico após conservação à temperatura ambiente.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Zinbryta

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo da Seringa Pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Zinbryta 150 mg injetável
daclizumab beta
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 mL

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo da Caneta Pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Zinbryta 150 mg injetável
daclizumab beta
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 mL

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: Informação para o utilizador

Zinbryta 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Zinbryta 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

daclizumab beta

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

Além deste folheto, o seu médico vai dar-lhe um Cartão do Doente. Este tem informação importante de segurança que precisa conhecer antes e durante o tratamento com Zinbryta.

- Conserve este folheto e o Cartão do Doente. Pode ter necessidade de os ler novamente. Conserve o folheto e o Cartão consigo durante o tratamento e nos 6 meses após a última dose de Zinbryta, pois podem ocorrer efeitos secundários mesmo após ter descontinuado o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Zinbryta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Zinbryta
3. Como utilizar Zinbryta
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zinbryta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções para injetar Zinbryta

1. O que é Zinbryta e para que é utilizado

A substância ativa de Zinbryta é daclizumab beta. Trata-se de um tipo de medicamento denominado anticorpo monoclonal.

Para que é utilizado Zinbryta

Zinbryta é usado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS), que não responderam ao tratamento apesar da terapêutica com pelo menos dois tratamentos para a esclerose múltipla (EM) e aos quais não podem ser administrados outros tratamentos.

Na EM, o sistema imunitário do organismo causa inflamação que danifica a camada protetora (chamada mielina) que cobre os nervos no sistema nervoso central (incluindo o cérebro e a medula espinal). Esta perda de mielina chama-se desmielinização. Isto evita que os nervos funcionem adequadamente.

As pessoas com EM com surtos sofrem de ataques repetidos (surtos) de sintomas causados pelo não funcionamento adequado dos nervos. Estes sintomas variam de doente para doente mas geralmente envolvem problemas como dificuldade em andar, visão e equilíbrio.

Os sintomas podem desaparecer completamente após o surto terminar mas, ao longo do tempo, alguns problemas podem permanecer entre surtos e interferir com as atividades diárias.

Como funciona Zinbryta

Zinbryta funciona ao impedir que o o sistema imune do organismo danifique o seu cérebro e a medula espinal. Isto pode reduzir o número de surtos que tem tido e retardar os efeitos incapacitantes da EM. O tratamento com Zinbryta pode ajudar a evitar que piore, embora não cure a EM. O seu médico decidirá se Zinbryta é o medicamento certo para si.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Zinbryta

Não utilize Zinbryta

- se teve anteriormente alguma reação alérgica grave a qualquer forma de daclizumab, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na secção 6).
- se tem problemas no fígado.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Zinbryta:

- se tem quaisquer outras doenças autoimunes para além da EM
- se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos e suplementos à base de plantas. O seu médico irá avaliar se algum dos medicamentos ou suplementos à base de plantas que esteja a tomar apresenta efeitos secundários no fígado e se deverá continuar a tomar estes medicamentos enquanto estiver a tomar Zinbryta
- se sofre de **depressão** ou se sofreu no passado.
- se tem uma **infecção grave**, como pneumonia.
- se já teve **tuberculose** (também denominada TB) ou vive numa região onde as infeções por TB são frequentes, poderá estar em risco superior de TB. Poderá ser testado para a TB antes de iniciar Zinbryta e ser monitorizado durante o tratamento.

Possíveis problemas no fígado

Zinbryta pode causar graves problemas no fígado que podem colocar a vida em risco ou resultar em morte. Podem ocorrer problemas graves no fígado pouco após o início do tratamento com Zinbryta, em qualquer altura durante o tratamento e vários meses após a descontinuação do tratamento. Mesmo se não teve problemas no fígado anteriores, o seu médico irá pedir análises ao sangue para testar a função do seu fígado. Irá necessitar de:

- **uma análise ao sangue antes de iniciar o tratamento** para verificar a função do seu fígado e se tem hepatite B e C. Se as suas análises ao sangue revelarem que tem algum problema no fígado, o seu médico decidirá se irá iniciar Zinbryta
- **análises ao sangue, pelo menos mensalmente, durante o tratamento**, o mais próximo possível antes de cada dose de Zinbryta, e com maior frequência se o seu médico decidir que é necessário
- **análises até 6 meses após descontinuar o tratamento**. Podem ocorrer efeitos secundários mesmo após descontinuar o tratamento (ver efeitos secundários graves na secção 4).

É muito importante que faça estas análises regulares ao sangue. Se não fizer as análises ao sangue programadas, o seu médico poderá decidir parar o tratamento com Zinbryta.

Irá ser-lhe dado um Cartão do Doente com mais informações sobre as coisas a que deve estar atento(s) enquanto toma Zinbryta. Guarde este Cartão consigo durante o tratamento e durante os 6 meses seguintes. Quando for submetido(a) a algum tratamento médico, mesmo que não seja para a EM, mostre o Cartão do Doente ao médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se tiver algum dos seguintes, contacte o seu médico imediatamente:

- náuseas inexplicáveis (sensação de mal estar)
- vômitos (mal estar)
- dor de estômago

- maior cansaço
- perda de apetite
- a sua pele ou a parte branca dos seus olhos ficaram amarelas
- urina escura (cor de chá)

Estes sintomas podem sugerir problemas com o seu fígado. Se desenvolver problemas no fígado, o seu médico de EM pode parar o seu tratamento com Zinbryta e encaminhá-lo(a) para um médico especialista do fígado (ver secção 4, Efeitos secundários possíveis).

Crianças e adolescentes

Zinbryta **não pode ser utilizado** em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Desconhecem-se a segurança e eficácia de Zinbryta nesta faixa etária.

Idosos

Zinbryta foi pouco testado em pessoas com idades superiores a 55 anos. Se tiver mais de 55 anos, o seu médico pode igualmente receitar Zinbryta.

Outros medicamentos e Zinbryta

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou possa ter tomado qualquer outro medicamento e suplementos à base de plantas. O seu médico irá avaliar se os medicamentos ou suplementos que está a tomar produzem efeitos secundários sobre o fígado e se deverá continuar a tomar estes medicamentos enquanto estiver a fazer tratamento com Zinbryta.

Vacinas

Se precisar de uma vacina, consulte o seu médico primeiro porque Zinbryta pode afetar o bom funcionamento das vacinas. As vacinas sazonais da gripe (vacina inativa) demonstraram ser eficazes quando administradas a doentes a tomarem Zinbryta. No entanto, desconhece-se o efeito de Zinbryta sobre outras vacinas (vacinas vivas).

Gravidez e amamentação

Como os dados sobre a utilização de Zinbryta durante a gravidez são limitados, deve considerar-se o risco para o bebé e o benefício para a mãe. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Desconhece-se se Zinbryta passa para o leite materno. O seu médico vai ajudá-la a decidir se deve parar a amamentação ou parar de tomar Zinbryta.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que Zinbryta afete a sua capacidade para conduzir veículos e utilizar máquinas. O seu médico irá dizer-lhe se a sua doença permite que conduza veículos e utilize máquinas com segurança.

Zinbryta contém uma pequena quantidade de sódio

Cada dose de Zinbryta contém 0,14 mmol de sódio. É essencialmente 'isento de sódio' e pode ser utilizado por pessoas em dieta com restrição de sódio.

3. Como utilizar Zinbryta

Zinbryta ser-lhe-á prescrito por um médico com experiência no tratamento da EM.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Dose recomendada

A dose de Zinbryta é de 150 mg por mês.

Tente administrar a sua injeção no mesmo dia de cada mês, para ajudar a lembrar-se. Por exemplo, administre a injeção no primeiro dia de cada mês.

Terá também de fazer uma análise ao sangue, para verificar o seu fígado, a cada mês, o mais próximo possível antes de cada dose de Zinbryta, e com maior frequência se o seu médico decidir que é necessário. É muito importante que não falte esta análise ao sangue. Tente manter um dia fixo para fazer esta análise todos os meses. Contacte o seu médico se pensar que falhou uma análise ao sangue.

Autoinjetar-se

Zinbryta é injetado sob a pele (injeção subcutânea) na coxa, estômago ou parte de trás do braço. São apresentadas informações pormenorizadas na secção 7, Instruções para injetar Zinbryta.

O seu médico ou enfermeiro devem treiná-lo(a) para que consiga dar injeções a si próprio(a). Leia e siga os conselhos fornecidos na secção 7.

Se tiver problemas no manuseamento da seringa /caneta, fale com o seu médico ou enfermeiro, que poderão ajudar.

Duração do tratamento com Zinbryta

O seu médico indicar-lhe-á o tempo que deverá continuar a utilizar Zinbryta. Não faça alterações, a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Se o seu médico lhe tiver dito para parar de tomar o seu medicamento, não recomece a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. Se a sua EM não responder a Zinbryta, o seu médico poderá decidir parar o seu tratamento com este medicamento.

Se utilizar mais Zinbryta do que deveria

Se tiver injetado mais do que a dose habitual e notar algum efeito secundário, ou estiver preocupado(a), fale com seu médico ou enfermeiro. Doentes receberam o dobro da dose recomendada de Zinbryta sem efeitos secundários graves adicionais.

Caso se tenha esquecido de utilizar Zinbryta

Zinbryta é injetado mensalmente. Tente manter um dia em particular do mês para ajudar a lembrar-se da injeção.

- No caso de se esquecer de uma dose e estiver no período até 2 semanas após a dose esquecida, injete-a o mais rápido possível. Depois volte ao normal.
- No entanto, se passarem mais de 2 semanas da dose esquecida, omita a dose esquecida e depois tome a sua próxima dose no dia habitual.

Em qualquer dos casos, não administre duas injeções para compensar uma dose esquecida.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. **Não tente tratar nenhum dos efeitos secundários sozinho(a)**, mas contate o seu médico ou enfermeiro. Alguns efeitos secundários podem exigir que o seu médico interrompa o tratamento e o encaminhe para um médico especialista.

Efeitos secundários graves:

Problemas no fígado:

(Frequentes - podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- náuseas inexplicáveis (sensação de mal estar)
- vômitos (mal estar)
- dor de estômago
- maior cansaço
- perda de apetite (anorexia)
- a sua pele ou a parte branca dos seus olhos ficaram amarelas
- urina escura (cor de chá)

(Pouco frequentes – podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Inflamação grave do fígado que poderá constituir risco de vida ou resultar em morte

Consulte imediatamente o seu médico. Estes podem ser sinais de um problema grave no fígado.

O seu Cartão do Doente tem mais informações sobre estes efeitos secundários.

Reações da pele:

(Frequentes - podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- erupção da pele grave e disseminada.

Depressão:

(Pouco frequentes – podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- sentir-se involuntariamente triste, sem esperança ou mal sobre si mesmo(a)
- irritabilidade, aborrecer-se facilmente
- nervosismo, ansiedade
- pensamentos de magoar-se a si próprio ou suicidas

Infeções pulmonares:

(Frequentes - podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- infeção pulmonar (por exemplo, pneumonia, bronquite)

Baixa contagem de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica autoimune):

(Pouco frequentes – podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- palidez
- maior cansaço
- urina escura
- falta de ar
- a sua pele ou a parte branca dos seus olhos ficam amarelas

Podem ser também sintomas de problemas do fígado maior cansaço, urina escura e a pele ou a parte branca dos olhos ficarem amarelas; ver a secção acima sobre problemas no fígado.

Inflamação do intestino (colite):

(Frequentes – podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- diarreia que não passa
- dor no estômago
- febre
- sangue nas fezes

A dor no estômago pode também ser um sintoma de problemas no fígado, ver secção acima sobre problemas no fígado.

Níveis baixos de um tipo de glóbulos brancos (denominados linfócitos):

Zinbryta pode reduzir os seus níveis destes glóbulos brancos, desta forma irá fazer análises ao sangue a cada 3 meses.

Consulte imediatamente o seu médico se tiver efeitos secundários graves.

Outros efeitos secundários:**Efeitos secundários muito frequentes**

(Estes podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- infeções das vias respiratórias, como tosse e constipações (nasofaringite, infeção das vias aéreas superiores)
- aumentos das enzimas do fígado no sangue (este aumento aparecerá nas análises ao sangue)

Efeitos secundários frequentes

(Estes podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- gripe (*influenza*)
- dor de garganta, tonsilite (faringite, laringite)
- corrimento nasal (rinite)
- erupções da pele, incluindo pele inflamada, irritada, com comichão, seca ou a descamar (dermatite, eczema, psoríase)
- infeção da pele (foliculite, acne)
- diminuições da quantidade de glóbulos brancos (estes vão aparecer nas análises ao sangue)
- aumentos na temperatura do corpo (febre)
- gânglios linfáticos inflamados ou aumentados (linfadenopatia, linfadenite)
- diarreia
- alterações no seu sangue (anemia) que podem fazê-lo(a) sentir-se fraco

Efeitos secundários pouco frequentes

(Estes podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Doença imunitária que pode afetar os pulmões, a pele e os gânglios linfáticos (sarcoidose)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, **fale com o seu médico**. Não tente tratar algum efeito secundário sozinho(a). Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zinbryta

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no rótulo após 'EXP'. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

- Manter a seringa/**caneta** pré-cheia de Zinbryta na embalagem de origem para proteger da luz. Mantenha a embalagem fechada até ter necessidade de utilizar uma nova seringa/**caneta**.
- Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).
o Não congelar. Deite fora qualquer Zinbryta que seja acidentalmente congelado.
- Se não tiver um frigorífico disponível, as seringas/**canetas** de Zinbryta podem ser guardadas a temperatura ambiente (até 30°C) na embalagem de origem até 30 dias.
o Garanta que Zinbryta não fica fora do frigorífico mais de 30 dias.

o Se Zinbryta ficar fora do frigorífico por períodos superiores a 30 dias ou se não tiver a certeza quanto ao tempo que Zinbryta tem estado à temperatura ambiente, deite fora a seringa/caneta (ver secção 7, Instruções para injetar Zinbryta).

- Não volte a colocar Zinbryta no frigorífico depois de aquecer à temperatura ambiente.

Informação adicional

Não utilize este medicamento se verificar que:

- a seringa/caneta está rachada ou partida.
- a solução está turva ou apresenta partículas em suspensão.
- a solução apresenta outras cores que não é incolor ou ligeiramente amarelada.
- a caneta caiu ou está visivelmente danificada.

Eliminação

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zinbryta

A substância ativa é daclizumab beta.

Cada seringa pré-cheia contém 150 mg de daclizumab beta em 1 ml de solução injetável.

Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de daclizumab beta em 1 ml de solução injetável.

Os outros componentes são succinato de sódio, ácido succínico, cloreto de sódio, polissorbato 80, água para preparações injetáveis (ver secção 2 ‘Zinbryta contém uma pequena quantidade de sódio’).

Qual o aspeto de Zinbryta e conteúdo da embalagem

Zinbryta é um líquido incolor a ligeiramente amarelado, transparente a opalescente contido dentro de uma seringa/caneta.

Apresentações da embalagem: cada embalagem contém uma seringa/caneta de vidro pré-cheia com uma agulha pré-fixa, preparada para injetar. Também está disponível uma embalagem múltipla de três embalagens de uma seringa/caneta.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

☎ +32 2 219 12 18

България

ТП ЕВОФАРМА

☎ +359 2 962 12 00

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

☎ +420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

☎ +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH

☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

☎ +372 617 7410

Ελλάδα

Genesis Pharma SA

☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL

☎ +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS

☎ +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

☎ +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

☎ +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf

☎ +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.

☎ +39 02 584 9901

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

☎ +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

☎ +32 2 219 12 18

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

☎ +36 (1) 899 9883

Malta

Pharma MT limited

☎ +356 213 37008/9

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

☎ +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS

☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH

☎ +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.

☎ +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica

Unipessoal, Lda

☎ +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.

☎ +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

☎ +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

☎ +358 207 401 200

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
☎ +357 22 769946

Sverige
Biogen Sweden AB
☎ +46 8 594 113 60

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instruções no verso ➞

7. Instruções para injetar Zinbryta

Como injetar Zinbryta

Leia as instruções antes de começar a utilizar Zinbryta e cada vez que adquirir uma nova embalagem. Pode haver informação nova. Esta informação não substitui a conversa com o seu médico ou enfermeiro sobre o seu estado de saúde ou o seu tratamento.

Nota:

- **Antes de começar a utilizar a seringa pré-cheia Zinbryta pela primeira vez**, o seu médico ou enfermeiro devem mostrar-lhe ou ao seu cuidador como preparar e injetar corretamente a seringa pré-cheia Zinbryta.
- ▲ **Não** utilize mais de uma seringa pré-cheia por mês.
- A seringa pré-cheia Zinbryta é para injetar o medicamento apenas debaixo da pele (injeção subcutânea).
- **Cada seringa pré-cheia Zinbryta só pode ser usada apenas uma vez. Não partilhe** a seringa pré-cheia Zinbryta com mais ninguém.

Elementos necessários para a sua injeção Zinbryta

- Seringa pré-cheia Zinbryta



Elementos adicionais que não foram incluídos na embalagem (Ver figura B):

- compressa com álcool
- compressa de gaze
- adesivo ou penso rápido

Peça instruções ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sobre como deitar fora as seringas usadas.



Compressa
com
Álcool



Compressa
de Gaze

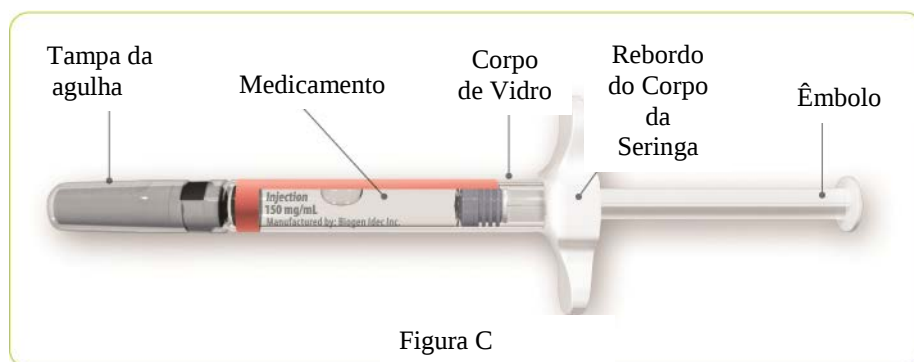


Penso
Rápido

Figura B

Medicamento já não autorizado

Componentes da seringa pré-cheia Zinbryta (Ver figura C)



Medicamento já não autorizado

Preparar-se para a sua injeção

Nota:

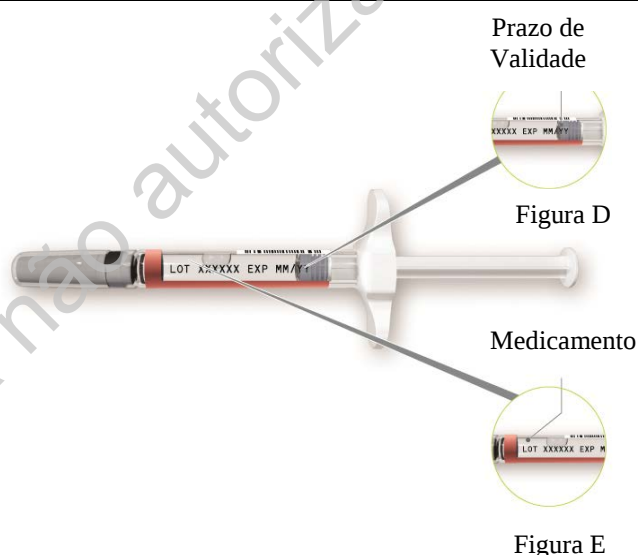
- **Antes de preparar a sua injeção, tire a seringa do frigorífico e deixe aquecer à temperatura ambiente. Isto demora cerca de 30 minutos.**
 - ▲ **Não** utilize fontes de calor externas como água quente para aquecer a seringa pré-cheia Zinbryta.
- O Rebordo do Corpo da Seringa vai permitir agarrar melhor a seringa e deve permanecer anexa.

Passo 1: Junte os elementos e lave as mãos

- Use uma superfície bem iluminada, limpa, plana, para trabalhar como uma mesa. Recolha todos os elementos de que irá necessitar para dar uma injeção a si mesmo(a) ou receber uma injeção.
- Lave as mãos com água e sabão.

Passo 2: Verifique a Seringa Pré-cheia Zinbryta

- Verifique o prazo de validade na seringa pré-cheia Zinbryta (Ver figura D).
 - ▲ **Não** utilize a seringa pré-cheia Zinbryta após o prazo de validade.
- Verifique se o medicamento Zinbryta é incolor ou ligeiramente amarelado (Ver figura E).
 - ▲ **Não** utilize a seringa pré-cheia Zinbryta se o líquido estiver turvo, ou contiver partículas em suspensão.
 - Poderá ver bolhas de ar no medicamento Zinbryta. Isto é normal e as bolhas não precisam ser expelidas antes da injeção.



Administrar a Injeção

Passo 3: Escolha e limpe o seu local de injeção

- A seringa pré-cheia Zinbryta é para injeção subcutânea (injeção na pele).
- A seringa pré-cheia Zinbryta deve ser injetada no abdômen, coxa, ou na parte de trás do braço (ver figura F).
- ▲ **Não** injete diretamente no seu umbigo.
- ▲ **Não** injete numa área do corpo onde a pele esteja irritada, sensível, vermelha, com hematomas, tatuada, infectada ou com cicatriz.
- Escolha um local de injeção e limpe a pele com uma compressa com álcool.
- Deixe o local de injeção secar por si mesmo antes de injetar a dose.
- ▲ **Não** toque nem sobre nesta área outra vez antes de dar a sua injeção.



Figura F

Passo 4: Retire a tampa da agulha com firmeza

- Usando uma mão, segure a seringa pelo corpo de vidro. Garanta que esta mão não está a empurrar o Reborde do Corpo da Seringa. Com a outra mão, agarre com firmeza a tampa da agulha e puxe-a a direito para fora da agulha (Ver figura G).
- ▲ **Tenha cuidado** ao retirar a tampa da agulha para evitar magoar-se com a agulha.
- ▲ **Não** toque na agulha.
- ▲ **Cuidado - não** volte a colocar a tampa na seringa pré-cheia Zinbryta. Pode magoar-se com a agulha.

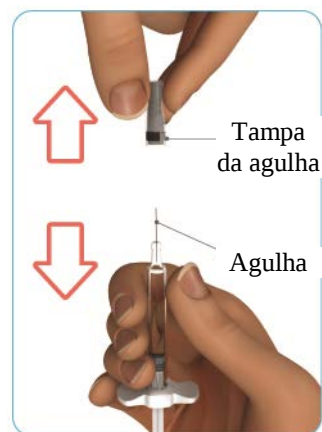


Figura G

Passo 5: Belisque suavemente o local da injeção	
• Belisque suavemente a pele à volta do local da injeção limpo, usando o polegar e o indicador para criar uma pequena prega. (Ver figura H.)	 Figura H
Passo 6: Injete o Medicamento	
• Segure a seringa pré-cheia Zinbryta a um ângulo de 45°-90° do local da injeção (ver figura I). Insira rapidamente a agulha a direito na prega da pele até que a agulha esteja totalmente debaixo da pele. (Ver Figura I.) • Depois de a agulha estar inserida, solte a pele ▲ Não puxe o êmbolo para trás.	 Figura I
• Empurre lenta e totalmente o êmbolo até a seringa estar vazia. (Ver figura J.) ▲ Não retire a seringa pré-cheia Zinbryta do local de injeção até ter empurrado o êmbolo totalmente para baixo.	 Figura J

Passo 7: Retire a seringa pré-cheia do seu local de injeção	
- Puxe a agulha a direito. (Ver figura K.) ▲ Cuidado – não volte a colocar a tampa da seringa pré-cheia Zinbryta. Pode magoar-se com a agulha. ▲ Não volte a utilizar a seringa pré-cheia Zinbryta.	 Figura K
Após a sua injeção	
Passo 8: Eliminação da Seringa Pré-cheia Zinbryta usada	
Verifique com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro qual a forma correta de deitar fora a seringa usada.	
Passo 9: Cuidado com o local de injeção	
Se necessário, aplique a compressa de gaze, adesivo ou penso rápido no local de injeção.	

Advertências Gerais

- ▲ **Não** volte a utilizar a seringa pré-cheia Zinbryta.
- ▲ **Não partilhe** a seringa pré-cheia Zinbryta.
- **Mantenha a seringa pré-cheia Zinbryta e todos os medicamentos longe do alcance e da vista de crianças.**

Conservação

- A conservação recomendada é a refrigeração controlada entre 2°C e 8°C na embalagem de origem fechada, para proteger da luz.
- Se necessário, Zinbryta pode ser conservado na embalagem de origem fechada sem refrigeração até 30°C até 30 dias.
- ▲ **Não** volte a colocar a seringa pré-cheia Zinbryta no frigorífico após aquecer à temperatura ambiente.
- ▲ **Não congelar** ou expor a temperaturas elevadas.

7. Instruções para injetar Zinbryta

⚠ **Cuidado! Não** remova a tampa até estar pronto(a) para injetar.

Leia as instruções de utilização antes de começar a utilizar Zinbryta e cada vez que adquirir uma nova embalagem. Pode haver informação nova. Esta informação não substitui a conversa com o seu médico ou enfermeiro sobre o seu estado de saúde ou o seu tratamento.

Nota:

- **Antes de começar a utilizar a caneta Zinbryta pela primeira vez**, o seu médico ou enfermeiro devem mostrar-lhe ou ao seu cuidador como preparar e injetar a caneta.
- A caneta deve apenas ser utilizada debaixo da pele (via subcutânea).
- Cada caneta só pode ser utilizada uma vez.
- ⚠ **Não partilhe** a caneta com mais ninguém para evitar transmitir ou ser exposto a uma infeção.
- ⚠ **Não utilize mais de uma** caneta por mês.
- ⚠ **Não utilize** a caneta se esta tiver **caído ou estiver visivelmente danificada**.

Elementos necessários para a injeção com a caneta Zinbryta:

- 1 caneta Zinbryta de 150 mg (ver Figura A)

Antes de Utilizar - Elementos da Caneta Zinbryta (ver Figura A)

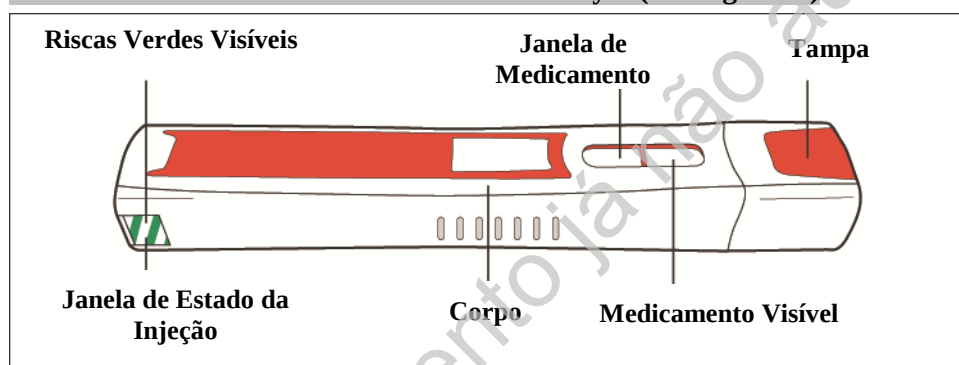


Figura A

⚠ **Cuidado! Não remova a tampa** até estar pronto(a) para injetar. Se remover a tampa, não volte a tapar a caneta. Ao voltar a tapar a caneta pode fazer com que esta bloqueie.

Elementos adicionais que não estão incluídos na embalagem (Ver Figura B):



Figura B

Preparar-se para a sua injeção

- **Passo 1: Retire a caneta do frigorífico**
 - a. Retire a caneta da embalagem no frigorífico 30 minutos antes de administrar a sua injeção para permitir que a mesma atinja a temperatura ambiente.
- ⚠ **Não** utilize fontes de calor externas como água quente para aquecer a caneta.

Passo 2: Junte os elementos e lave as mãos

- a. Encontre uma área bem iluminada e uma superfície limpa, plana, como uma mesa. Recolha todos os elementos de que necessita para dar uma injeção a si próprio(a), ou para receber uma injeção.
- b. Lave as mãos com água e sabão.

Passo 3: Verifique a Caneta Zinbryta (Figura C)

- a. Verifique a janela de estado da injeção. Deve visualizar riscas verdes.
- b. Verifique o prazo de validade.
- c. Verifique a janela de medicamento e garanta que o medicamento Zinbryta é incolor a ligeiramente amarelado.

⚠ **Não** utilize a caneta se:

- **Se não conseguir ver as riscas verdes** na janela de estado da injeção.
- **Se tiver passado o prazo de validade.**
- **O líquido estiver turvo ou tiver partículas a flutuar.**

Nota: Pode ver bolhas de ar na janela de medicamento. Isto é normal e não vai afetar a sua dose.

⚠ **Não** utilize a caneta se esta tiver **caído ao chão ou se estiver visivelmente danificada:**

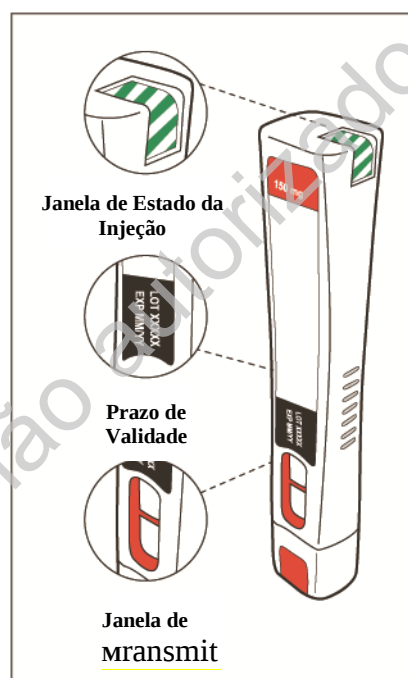


Figure C

Passo 4: Escolha e limpe o local de injeção

- a. Escolha um local de injeção na sua coxa, abdómen ou parte de trás do seu braço (ver áreas destacadas na Figura D).
 - Se algumas zonas forem demasiado difíceis de aceder, peça a um prestador de cuidados que tenha recebido formação para o ajudar.
- ⚠ **Não** injete numa zona do seu corpo na qual a **pele está irritada, vermelha, com nódulos negros, tatuada, infetada ou cicatrizada.**
- ⚠ **Não** injete diretamente **no seu umbigo.**

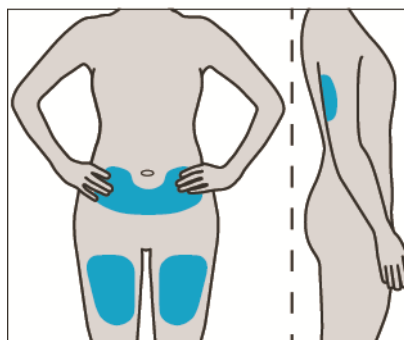


Figura D

- b. Limpe a sua pele com um toalhete com álcool.
- ⚠ **Nota:** **Não toque nem sobre** sobre esta zona antes de dar a sua injeção.
- c. Deixe que o seu local de injeção seque por si antes de injetar a sua dose.

Administrar a sua injeção

Passo 5: Retire a tampa da Caneta Zinbryta

- a. Puxe a tampa da caneta a direito e coloque-a de lado (Ver Figura E). A sua caneta está agora pronta para injetar.

⚠ **Advertência!** Não toque, limpe ou manipule a proteção da agulha. Pode lesionar-se com a agulha ou a caneta pode bloquear.

⚠ **Não volte a tapar a caneta.** Tal poderá bloquear a caneta.

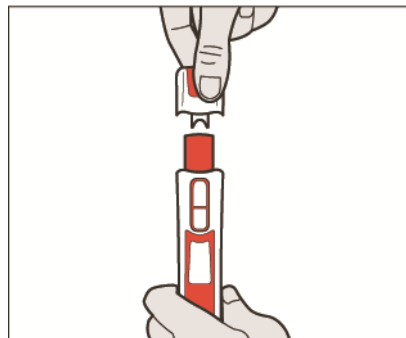


Figura E

Passo 6: Administre a injeção

- a. Segure a caneta sobre o seu local de injeção. Certifique-se que vê as riscas verdes na janela de estado da injeção (ver Figura F).
- Deve segurar a caneta sobre o local de injeção a um ângulo de 90°.

Nota: Não repouse a caneta sobre o local de injeção até estar pronto para injetar. Tal pode fazer com que a caneta bloqueie acidentalmente.

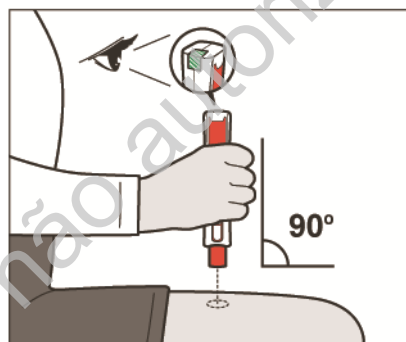


Figura F

- b. Pressione a caneta com firmeza, mantendo-a no local de injeção. Ouvirá o início do “clique”. Isto é indicativo de que a injeção está a decorrer (ver Figura C).



Figura G

- c. Continue a segurar a caneta com firmeza no seu local de injeção até os “cliques” terminarem (ver Figura H).

⚠ **Não levante** a caneta do local de injeção até os “cliques” terem terminado e ver as marcas verdes na janela de estado da injeção.

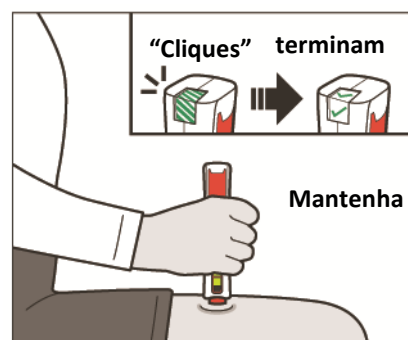


Figura H

⚠️ Advertência! Se não ouvir “cliques” ou se não vir as marcas verdes na janela de estado de injeção depois de tentar injetar, a caneta pode estar bloqueada e pode não ter recebido a sua injeção. Nesse caso, deve **contactar o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.**

Passo 7: Retire a Caneta Zinbryta do local de injeção

a. Depois de os “cliques” terminarem, levante a caneta do local de injeção. A proteção da agulha vai distender para cobrir a agulha e bloqueará (Ver figura I).

- Se vir sangue no local de injeção, limpe-o com uma gaze e aplique um penso adesivo ou um penso rápido.

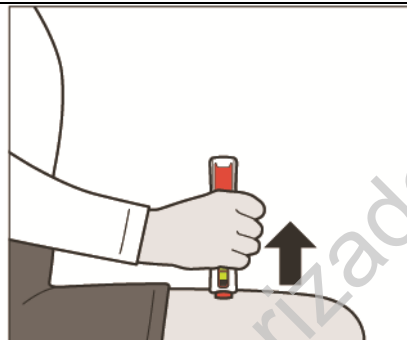


Figura I

Passo 8: Verifique para ter a certeza que recebeu a dose total de Zinbryta (ver Figura J)

a. Verificar a janela de estado da injeção. Deve ver sinais de visto verdes.

b. Verificar a janela de medicamento. Deverá ver um êmbolo amarelo.



Figure J

Após a sua injeção

Após Utilização – Componentes da sua caneta Zinbryta (ver Figura K):

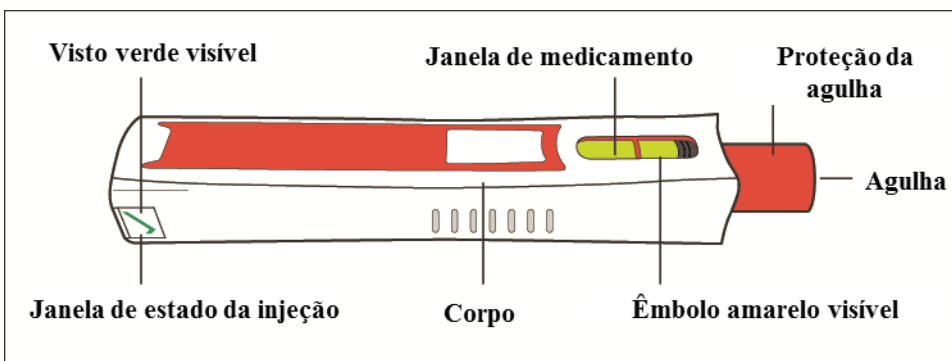


Figura K

Nota: Depois de remover a caneta do local de injeção, a proteção da agulha bloqueará para proteger contra lesão provocada pela agulha. **Não volte a tapar a caneta.**

Passo 9: Eliminar as Canetas Zinbryta usadas

- Verifique com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sobre a forma correta de eliminar a caneta usada.
- ▲ **Não volte a tapar a caneta**

Passo 10: Cuidado com o local de injeção

- Se necessário, aplicar a compressa de gaze, adesivo ou penso rápido no local de injeção.

Conservação

- A conservação recomendada é a refrigeração controlada entre 2°C e 8°C na embalagem de origem fechada, para proteger da luz.
- Se necessário, Zinbryta pode ser conservado na embalagem de origem fechada sem refrigeração até 30°C até 30 dias.
- ▲ **Não** volte a colocar a caneta Zinbryta no frigorífico após aquecer à temperatura ambiente.
- ▲ **Não** congelar nem expor a temperaturas elevadas.
- **Mantenha a caneta Zinbryta e todos os medicamentos longe do alcance e da vista de crianças.**

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para o daclizumab beta, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Sarcoidose

Foram notificados doze casos de sarcoidose confirmados por profissionais de saúde, cumulativamente, resultantes dos ensaios clínicos. Não foram notificados quaisquer fatores de risco ou etiologia alternativa em qualquer um dos casos. Existe também um mecanismo de ação plausível para o desenvolvimento da sarcoidose devido aos efeitos imunomoduladores do daclizumab beta e ao envolvimento do daclizumab beta na origem de outros acontecimentos mediados pelo sistema imunitário. A relação causal entre o daclizumab beta e a sarcoidose é considerada possível.

Colite

Durante este período, foram recebidos quatro novos casos graves de colite confirmados por profissionais de saúde. Cumulativamente, resultaram 24 casos de colite dos ensaios clínicos. Existe um mecanismo de ação plausível para o desenvolvimento da colite devido às propriedades imunomoduladoras do daclizumab beta e ao envolvimento do daclizumab beta na origem de outros acontecimentos mediados pelo sistema imunitário. A relação causal entre o daclizumab beta e a colite é possível.

A secção 4.8 do RCM foi revista de modo a acrescentar a reação adversa sarcoidose com uma frequência de “pouco frequente” e a reação adversa colite com uma frequência de “frequente”.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao daclizumab beta, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) daclizumab beta se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.