

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zinbryta 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Zinbryta 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține daclizumab beta 150 mg în 1 ml soluție injectabilă.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține o seringă preumplută, conținând daclizumab beta 150 mg în soluție injectabilă 1 ml.

Daclizumab beta este produs în cadrul unei linii de celule de la mamifere (NS0) cu ajutorul tehnologiei ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Lichid incolor sau ușor gălbui, limpede sau ușor opalescent, cu pH 6.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zinbryta este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) care au avut un răspuns inadecvat la cel puțin două tratamente modificatoare de boală (TMB) și pentru care tratamentul cu orice alt TMB este contraindicat sau necorespunzător din alte motive (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea tratamentului trebuie să se facă de către un medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

Doze

Doza de Zinbryta recomandată este de 150 mg injectate subcutanat, o dată pe lună.

În cazul în care o doză este omisă și au trecut mai puțin de 2 săptămâni de la data programată a dozei omise, pacientul trebuie instruit să își injecteze doza omisă fără întârziere, după care să continue cu schema inițială de administrare lunară.

În cazul în care o doză este omisă și au trecut mai mult de 2 săptămâni de la data programată a dozei omise, pacientul trebuie să sară peste doza omisă, să aștepte până la data programată pentru următoarea doză și să continue cu schema inițială de administrare lunară.

Pentru a compensa doza omisă, trebuie să fie administrată numai o singură doză o dată.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici

Expunerea în rândul pacienților cu vârsta peste 55 de ani în studiile clinice cu daclizumab beta a fost limitată. Nu s-a stabilit dacă acești pacienți răspund diferit față de pacienții mai tineri.

Insuficiența renală

Daclizumab beta nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală. Întrucât excreția renală nu reprezintă o cale de eliminare majoră, nu se consideră necesar ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiența hepatică

Daclizumab beta nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Zinbryta este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică preexistentă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Zinbryta la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Zinbryta se administrează subcutanat.

Se recomandă ca pacienții să fie instruiți în ceea ce privește tehnica corectă de autoadministrare a injecției subcutanate folosind seringă preumplută/ **stiloul injector (pen) preumplut**. Locurile obișnuite de administrare a injecției subcutanate includ coapsa, abdomenul și regiunea posterioară din partea superioară a brațului.

Zinbryta este livrat având acul pre-atașat. Seringile preumplute/ **stilourile injectoare (pen) preumplute** conțin numai o singură doză și trebuie să fie eliminate după utilizare.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

După ce este scos din frigider, Zinbryta trebuie lăsat să se încălzească la temperatura camerei (20°C-30°C) (aproximativ 30 minute) înainte de injectare. Nu trebuie să fie folosite surse externe de căldură, de exemplu apă caldă, pentru a încălzi Zinbryta.

Acest medicament nu trebuie utilizat dacă:

- seringă/penul este crăpată/ **crăpat** sau spartă/ **spart**
- soluția este tulbure sau puteți vedea particule plutind în ea
- soluția are orice altă culoare în afară de incoloră sau ușor gălbuie
- **stiloul injector (pen) a fost scăpat pe jos sau este vizibil deteriorat**

4.3 Contraindicații

Zinbryta este contraindicat la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate severă (de exemplu anafilaxie sau reacții anafilactoide) la toate formele de daclizumab sau la oricare dintre excipienți din compoziția Zinbryta (vezi pct. 6.1).

Boală hepatică sau insuficiență hepatică preexistentă (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Afectare hepatică

Din cauza riscului de afectare hepatică, utilizarea Zinbryta este restricționată (vezi pct. 4.1). La pacienții tratați cu Zinbryta a apărut afectare hepatică severă, inclusiv creșteri ale valorilor transaminazelor serice și cazuri letale de hepatită autoimună și insuficiență hepatică fulminantă (vezi pct. 4.8). Cazurile au apărut la scurt timp după inițierea tratamentului, la pacienți cărora li s-au administrat cure de tratament repetate și după câteva luni de la încetarea administrării tratamentului.

Înainte de inițierea tratamentului cu Zinbryta, trebuie determinate valorile transaminazelor serice (AST și ALT) și ale bilirubinei totale, iar pacienților trebuie să li se efectueze analize pentru depistarea infecției cu virusul hepatitic B (VHB) și virusul hepatitic C (VHC). Inițierea tratamentului nu este recomandată la pacienții cu valori ale ALT sau AST ≥ 2 ori față de limita superioară a valorii normale (LSN) și este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică preexistentă (vezi pct. 4.3). Pentru pacienții cu rezultat pozitiv la testele pentru depistarea infecției cu VHB sau VHC, este recomandat consultul la un medic cu experiență în tratamentul VHB sau VHC. Inițierea tratamentului nu este recomandată la pacienții cu antecedente de afecțiuni autoimune concomitente, altele decât scleroza multiplă.

Valorile transaminazelor serice și ale bilirubinei totale ale pacienților trebuie monitorizate cu frecvență cel puțin lunară și la un moment cât mai apropiat înainte de fiecare administrare, și mai frecvent după cum este indicat din punct de vedere clinic în timpul tratamentului și pe o durată de până la 6 luni după administrarea ultimei doze de Zinbryta. Este recomandat să se oprească tratamentul la pacienții care ating valori ale ALT sau AST > 3 ori față de LSN, indiferent de valorile bilirubinei.

Pacienții trebuie informați cu privire la riscul de afectare hepatică, la necesitatea monitorizării periodice și avertizați cu privire la semnele și simptomele sugestive ale disfuncției hepatice. Dacă un pacient dezvoltă semne sau simptome clinice sugestive pentru disfuncția hepatică (de exemplu greață inexplicabilă, vărsături, durere abdominală, oboseală, anorexie, icter și/sau urină închisă la culoare), se recomandă să se testeze cu promptitudine valorile transaminazelor serice, să se oprească tratamentul cu Zinbryta, după caz, și să se trimită cu promptitudine pacientul la un medic specialist gastroenterolog, cu competențe în hepatologie.

Trebuie luată în considerare oprirea tratamentului în cazul în care nu se obține un răspuns adecvat sau dacă pacientul nu respectă cerințele de efectuare a analizelor programate pentru monitorizarea funcției hepatice.

Se recomandă precauție la administrarea medicamentelor cu potențial hepatotoxic cunoscut, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală și suplimente din plante, concomitent cu Zinbryta (vezi pct. 4.5).

Citiți secțiunea „Ghiduri educaționale” de mai jos pentru detalii referitoare la Ghidul de management al riscului hepatic pentru medici și Cardul pacientului care sunt recomandate pentru utilizare împreună cu acest medicament.

Ghiduri educaționale

Toți medicii care intenționează să prescrie Zinbryta trebuie să se asigure că sunt familiarizați cu Ghidul de management al riscului hepatic pentru medici referitor la acest medicament.

Medicul trebuie să discute cu pacienții despre riscul de afectare hepatică și să le înmâneze Cardul pacientului.

Cardul informează pacienții în privința riscului de afectare hepatică severă și în privința posibilelor sale simptome, astfel încât aceștia să cunoască situațiile în care trebuie să contacteze în timp util un profesionist din domeniul sănătății. În plus, cardul explică necesitatea monitorizării funcției hepatice și

realizează o educare a pacienților asupra importanței aderării la regimul lunar de efectuare a testelor de sânge.

Reacții cutanate

În cazul Zinbryta au fost raportate reacții cutanate, unele severe (de exemplu erupție sau dermatită exfoliativă, erupție cutanată toxică). De obicei, reacțiile cutanate se rezolvă prin aplicarea tratamentului standard, incluzând utilizarea steroizilor topici sau sistemici. Dacă un pacient dezvoltă o erupție cutanată difuză sau cu caracter puternic inflamator, poate fi necesară trimiterea la dermatolog și întreruperea tratamentului cu Zinbryta (vezi pct. 4.8).

Depresie

Zinbryta trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tulburări depresive curente sau în antecedente. Pacienții tratați cu Zinbryta trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului prescriptor orice simptome de episod depresiv nou sau în curs de agravare și/sau idee de suicid. Dacă un pacient dezvoltă depresie severă și/sau idee de suicid trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Zinbryta (vezi pct. 4.8).

Infecții

În cazul Zinbryta au fost raportate infecții, unele severe (de exemplu pneumonie și bronșită). Dacă intervine o infecție severă, poate fi necesară întreruperea tratamentului cu Zinbryta până la rezolvarea infecției.

La pacienții tratați cu Zinbryta au fost raportate infecții tuberculoase. La pacienții care au avut tuberculoză sau la cei care trăiesc în zone endemice cu tuberculoză, înainte de începerea tratamentului trebuie efectuat screening pentru tuberculoza activă, iar pacienții trebuie monitorizați în timpul tratamentului.

La pacienții cu infecție activă severă, trebuie luată în considerare o amânare a inițierii tratamentului cu Zinbryta (vezi pct. 4.8).

Zinbryta nu a fost studiat la pacienții cu sindrom de imunodeficiență.

Anemie hemolitică autoimună

Anemia hemolitică autoimună a fost raportată la pacienții tratați cu Zinbryta, aceasta rezolvându-se cu tratament standard și întreruperea administrării de Zinbryta.

Dacă un pacient dezvoltă semne sau simptome de anemie hemolitică autoimună (de exemplu paloare, oboseală, urină închisă la culoare, icter, dispnee), trebuie luată în considerare trimiterea către un medic specialist și întreruperea administrării de Zinbryta (vezi pct. 4.8).

Tulburări gastrointestinale

După administrarea Zinbryta a fost raportată colită. Evoluția colitei s-a ameliorat după oprirea tratamentului cu Zinbryta și instituirea tratamentului standard. Se recomandă trimiterea pacienților care dezvoltă simptome de colită (de exemplu durere abdominală, febră, diaree prelungită) la un medic specialist (vezi pct. 4.8).

Limfopenie

Cu ocazia observațiilor făcute în cadrul studiilor clinice cu Zinbryta, limfopenia a fost, de cele mai multe ori, ușoară până la moderată ($\geq 500/\text{mm}^3$). Limfopenia severă prelungită ($< 500/\text{mm}^3$) nu a fost observată în cadrul studiilor clinice cu Zinbryta. Cu toate acestea, ca măsură de precauție, este recomandată monitorizarea hemoleucogramei complete la fiecare 3 luni.

Riscul de apariție a leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP) asociată tratamentului cu Zinbryta nu a fost stabilit.

Considerente legate de excipienți

Acest medicament conține 0,14 mmol de sodiu pe doză. În principiu, el nu conține sodiu și poate fi utilizat de către persoanele care urmează un regim cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu este de așteptat ca Zinbryta să fie metabolizat de către enzimele hepatice sau să fie eliminat pe cale renală. Există date limitate referitoare la utilizarea Zinbryta concomitent cu tratamentele simptomatice pentru SM.

Afectare hepatică

La pacienții cărora li s-a administrat Zinbryta împreună cu alte medicamente hepatotoxice, au apărut cazuri de afectare hepatică, deși rolul acestor medicamente este incert. Se recomandă precauție la administrarea medicamentelor cu potențial hepatotoxic cunoscut, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală și suplimente din plante, concomitent cu Zinbryta (vezi pct. 4.4).

Imunizări

Siguranța imunizării cu vaccinuri virale vii în timpul tratamentului cu Zinbryta nu a fost studiată. Nu este recomandată vaccinarea cu vaccinuri vii în timpul tratamentului și timp de până la 4 luni după oprirea acestuia.

Într-un studiu clinic, pacienții (n=90) care au luat tratament de lungă durată cu Zinbryta au dezvoltat răspunsuri imune adecvate la un vaccin antigripal sezonier trivalent inactivat. Magnitudinea răspunsului imun la vaccinul sezonier împotriva gripei, precum și procentul pacienților cu seroconversie și seroprotecție, au fost concordante cu cele observate la grupurile de voluntari sănătoși. Pacienții tratați cu Zinbryta pot primi vaccinuri non-vii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Zinbryta la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Zinbryta trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Datele toxicologice disponibile de la maimuțele cynomolgus care alăptează au relevat excreția daclizumab beta în lapte (pentru detalii vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă Zinbryta se excretă în laptele uman. Cu toate că IgG umană se secretă în laptele uman, datele publicate sugerează faptul că anticorpii din laptele matern nu pătrund în circulația nou-născutului sau sugarului în cantități semnificative. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Dacă o femeie dorește să alăpteze în timpul tratamentului cu Zinbryta, trebuie luat în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității la masculi sau femele, prin evaluare pe baza indicilor de fertilitate (vezi pct. 5.3). Nu există date privind efectele Zinbryta asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zinbryta nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiul clinic controlat cu placebo (studiul clinic SELECT), 417 pacienți au primit Zinbryta (150 mg, n=208; 300 mg, n=209, la fiecare 4 săptămâni) timp de cel mult 1 an. În studiul clinic controlat activ (studiul clinic DECIDE), 919 pacienți au primit Zinbryta (150 mg, la fiecare 4 săptămâni) și 922 pacienți au primit interferon beta-1a intramuscular (30 micrograme săptămânal) timp de cel puțin 2 ani și cel mult 3 ani.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate, care au determinat întreruperea tratamentului la pacienții tratați cu Zinbryta, au fost reacțiile hepatice, inclusiv creșterea transaminazelor serice (5%), și reacțiile cutanate (4%) (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse cel mai frecvente raportate în cazul Zinbryta au fost erupțiile tranzitorii cutanate, creșterea alanin-aminotransferazei (ALT), depresie, nasofaringită, infecția tractului respirator superior, gripă, durere orofaringiană și limfadenopatie.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate cu utilizarea termenilor agreeți MedDRA și în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe, după frecvență și incidență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Incidența reacțiilor adverse este clasificată conform următoarelor categorii:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 1: Reacțiile adverse raportate pentru Zinbryta 150 mg

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Infecția tractului respirator superior†	Foarte frecvente
	Nasofaringită†	Foarte frecvente
	Pneumonie	Frecvente
	Infecția tractului respirator	Frecvente
	Bronșită	Frecvente
	Infecție virală	Frecvente
	Gripă†	Frecvente
	Laringită	Frecvente
	Amigdalită†	Frecvente
	Faringită	Frecvente
	Foliculită	Frecvente
	Rinită*	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Limfadenopatie†	Frecvente
	Limfadenită	Frecvente
	Anemie*	Frecvente
	Anemie hemolitică autoimună	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Sarcoidoză	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Depresie*	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofaringiană†	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Frecvente
	Colită	Frecvente

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Dermatită	Frecvente
	Dermatită alergică	Frecvente
	Eczemă†	Frecvente
	Psoriazis	Frecvente
	Dermatită seboreică†	Frecvente
	Exfoliere cutanată	Frecvente
	Erupții cutanate tranzitorii*†	Frecvente
	Erupții cutanate tranzitorii maculopapulare	Frecvente
	Acnee†	Frecvente
	Eritem	Frecvente
	Prurit	Frecvente
	Xerodermie	Frecvente
	Erupții cutanate tranzitorii exfoliative	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate toxice	Mai puțin frecvente
	Eczemă numulară	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie*	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creștere a transaminazelor serice	Foarte frecvente
	Hepatită autoimună	Mai puțin frecvente
	Hepatită fulminantă	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Valori anormale ale testelor funcției hepatice	Foarte frecvente
	Scăderea numărului limfocitelor	Frecvente

*Incidență constatată $\geq 2\%$ decât în cazul placebo

†Incidență constatată $\geq 2\%$ decât în cazul interferon beta-1a (intramuscular)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Afectare hepatică

La pacienții tratați cu Zinbryta a apărut afectare hepatică severă, inclusiv cazuri letale de hepatită autoimună și insuficiență hepatică fulminantă. La 1,7% dintre pacienții din cadrul studiilor clinice au fost observate reacții adverse severe, incluzând hepatită autoimună, hepatită și icter.

În studiile clinice, creșterea transaminazelor serice a avut loc în orice moment în timpul tratamentului și până la 6 luni după administrarea ultimei doze de Zinbryta. La majoritatea pacienților, creșterile au fost ușoare, cu valori sub sau până la 3 x LSN și s-au remis în mod spontan. În studiile clinice, a fost raportată mai frecvent o incidență crescută a creșterilor ALT sau AST la pacienții tratați cu Zinbryta comparativ cu cei tratați cu placebo sau cu cei tratați cu interferon beta-1a (intramuscular). Incidența cazurilor de oprire a administrării tratamentului din cauza tulburărilor hepatice legate de medicament a fost de 5% la pacienții tratați cu Zinbryta și de 4% la cei tratați cu interferon beta-1a (intramuscular).

Tabelul 2. Incidentele cumulate ale creșterii maxime a valorilor ALT sau AST (pe baza datelor de laborator) observate în studiile clinice

	Daclizumab 150 mg (N=1943)	Interferon beta-1a (N=922)	Placebo (N=204)
Expunere totală (subiect-ani)	7011	1884	210
$\geq 3 \times \text{LSN}$	13,6%	8,5%	3,4%
$> 5 \times \text{LSN}$	9,0%	3,4%	0,5%
$> 10 \times \text{LSN}$	4,3%	1,3%	0,0%

> 20 x LSN	1,4%	0,4%	0,0%
AST sau ALT $\geq$ 3 x LSN ȘI bilirubina totală $\geq$ x 2 LSN	0,77%	0,1%	0,5%

Reacții cutanate

În studiile clinice, Zinbryta a determinat creșterea incidenței reacțiilor cutanate [18% față de 13% (placebo); 37% față de 19% (interferon beta-1a (intramuscular))] și a reacțiilor cutanate severe [< 1% față de 0% (placebo); 2% față de <1% (interferon beta-1a (intramuscular))] comparativ cu placebo și interferon beta-1a (intramuscular).

Cele mai frecvente reacții cutanate au fost erupțiile, dermatita și eczema. La majoritatea pacienților, reacțiile cutanate au fost de severitate ușoară sau moderată. Rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor cutanate la pacienții tratați cu Zinbryta a fost de 4%.

Depresie

În studiile clinice, Zinbryta a determinat creșterea incidenței depresiei [5% față de 1% (placebo); 8% față de 6% (interferon beta-1a (intramuscular))]; incidența cazurilor de depresie severă a fost < 1% în cazul Zinbryta.

Infecții

În studiile clinice, Zinbryta a determinat creșterea incidenței infecțiilor [50% față de 44% (placebo) și 65% față de 57% (interferon beta-1a (intramuscular))] și a infecțiilor severe [3% față de 0% (placebo); 4% față de 2% (interferon beta-1a (intramuscular))] comparativ cu placebo și interferon beta-1a (intramuscular). Cele mai frecvente tipuri de infecții au fost infecțiile tractului respirator superior și infecțiile virale. Durata mediană a fost similară între grupurile de tratament. Rata infecțiilor și a infecțiilor severe nu a crescut în timp. Majoritatea pacienților cu infecții au continuat tratamentul cu Zinbryta. Rata de întrerupere a tratamentului cu Zinbryta din cauza infecțiilor a fost < 1%.

Anemie hemolitică autoimună

Anemia hemolitică autoimună a fost raportată la < 1% dintre pacienții tratați cu Zinbryta în cadrul studiilor clinice.

Tulburări gastrointestinale

A fost raportată o incidență crescută a colitei severe (< 1%) la pacienții tratați cu Zinbryta în cadrul studiilor clinice.

Limfadenopatie

În studiile clinice Zinbryta a crescut incidența limfadenopatiei, debutul acesteia putând avea loc pe întreaga perioadă de tratament. Rata de întrerupere a tratamentului din cauza limfadenopatiei la pacienții tratați cu Zinbryta a fost de < 1%. Majoritatea pacienților cu limfadenopatie au continuat tratamentul cu Zinbryta și majoritatea cazurilor s-au rezolvat în decurs de 3 luni.

Imunogenitate

În studiul clinic DECIDE (vezi pct. 5.1), pacienții au fost testați pentru detectarea anticorpilor anti-medicament (daclizumab beta) în săptămâna 4 și, ulterior, la intervale de aproximativ 3 luni. Au fost observați anticorpi apăruiți în urma tratamentului, anti-medicament și neutralizanți, la 19% (175/913) și, respectiv, 8% (71/913) dintre pacienții participanți la studiu. Majoritatea răspunsurilor prin anticorpi anti-medicament apăruiți în urma tratamentului au fost tranzitorii (12% [110/913]), iar minoritatea rămasă (7% [65/913]) au fost persistente. În rândul pacienților evaluabili, majoritatea răspunsurilor prin anticorpi neutralizanți apăruiți în urma tratamentului au fost tranzitorii (6% [56 din 913]), iar 2% dintre pacienți (15 of 913) au prezentat răspunsuri persistente. Răspunsurile prin anticorpi apăruiți în urma tratamentului, anti-medicament și neutralizanți, au apărut predominant în primul an de tratament, iar frecvența acestora a scăzut pe măsură ce tratamentul cu Zinbryta a continuat.

La pacienții cu anticorpi neutralizanți, clearance-ul daclizumab beta a fost crescut, în medie, cu 19% (vezi pct. 5.2). Nu a existat o corelație evidentă între dezvoltarea de anticorpi anti-medicament sau anticorpi neutralizanți și răspunsul clinic, reacțiile adverse sau profilul farmacodinamic al daclizumab beta.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența cu cazurile de supradozaj raportată este limitată. Siguranța administrării dozelor subcutanate mai mari de 300 mg și a dozelor intravenoase mai mari de 400 mg nu a fost evaluată. Dozele mai mici de acest nivel au fost bine tolerate și nu au existat dovezi de toxicitate acută. Este de așteptat ca potențialele reacții adverse apărute peste acest nivel să fie concordante cu profilul de siguranță pentru daclizumab beta la pacienții cu SM.

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj, pacienții ar putea necesita asistență medicală și trebuie instituit tratament adecvat de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC01

Mecanism de acțiune

Daclizumab beta este un anticorp monoclonal IgG1 umanizat care se leagă la CD25 (IL-2R α) și previne legarea IL-2 la CD25. Daclizumab beta modulează semnalele IL-2 prin blocarea transmiterii de semnale prin intermediul receptorului pentru IL-2 de afinitate înaltă, CD25-dependent, ceea ce conduce la obținerea unor niveluri mai înalte de IL-2 disponibile pentru transmiterea de semnale prin intermediul receptorului pentru IL-2 de afinitate medie. Efectele esențiale ale acestei modulări a căii IL-2, potențial legată de efectele terapeutice ale daclizumab beta în SM, includ antagonizarea selectivă a răspunsurilor celulelor T activate și expansiunea celulelor CD56^{bright} natural killer (NK) imunoregulatorie, despre care s-a constatat că scad în mod selectiv celulele T activate. Se consideră că, împreună, aceste efecte imunomodulatorie ale daclizumab beta reduc patologia SNC în SM și, prin aceasta, reduc incidența recurențelor și progresia dizabilității.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice, efectele farmacodinamice ale Zinbryta 150 mg administrat subcutanat la fiecare 4 săptămâni au fost concordante cu modularea transmiterii de semnale IL-2, după cum o demonstrează saturarea rapidă și persistentă a receptorilor CD25 țintă de pe celulele T circulante și o creștere persistentă, de aproximativ 2 ori, a concentrației serice a IL-2. În plus, a fost observată o creștere a numărului de celule CD56^{bright} NK și o scădere a numărului de celule T reglatoare (definite ca celule T CD4⁺CD127^{low}FoxP3⁺) în decurs de 2 săptămâni de la prima doză, cu o creștere persistentă, de 5 ori, a celulelor CD56^{bright} NK peste nivelul inițial și o scădere de aproximativ 60% a celulelor T reglatoare în faza de tratament, urmate de o revenire la nivelurile inițiale la aproximativ 20-24 săptămâni de la ultima doză. În cursul tratamentului cu Zinbryta, numărul mediu al celulelor din subseturile imunitare majore (celule T, B și NK) au rămas în limite normale; numărul total al limfocitelor, celulelor T și B a scăzut, în medie, $\leq 10\%$ față de valoarea inițială în timpul primului an de tratament. Numărul total al limfocitelor a revenit la valorile inițiale la aproximativ 8-12 săptămâni după ultima doză de Zinbryta

(150 mg). Un număr total al limfocitelor $< 0,8 \times 10^9$ celule/l (Gradul 2 [Criterii terminologice comune pentru reacțiile adverse – Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE]; cel puțin o măsurare) a apărut la 4% dintre pacienții tratați cu placebo și la 5% dintre cei tratați cu Zinbryta în cadrul studiului SELECT, precum și la 9% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a (intramuscular) și la 8% dintre cei tratați cu Zinbryta în cadrul studiului DECIDE. Numărul total al celulelor NK a crescut de aproximativ 1,5 ori ca urmare a modificării survenite în ceea ce privește celulele CD56^{bright} NK.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea clinică a Zinbryta a fost demonstrată în cadrul a două studii clinice (SELECT și DECIDE) la pacienți cu SMR. Studiul clinic SELECT a fost dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, de comparare a dozelor de Zinbryta 150 mg (n=208) sau 300 mg (n=209) față de placebo (n=204), administrate la fiecare 4 săptămâni timp de 52 de săptămâni. Studiul clinic DECIDE a fost dublu-orb, randomizat, organizat pe grupuri paralele de studiu, controlat activ, cu compararea Zinbryta 150 mg la fiecare 4 săptămâni (n=919) față de interferon beta-1a (intramuscular) 30 micrograme săptămânal (n=922), pe o perioadă de cel puțin 2 ani și cel mult 3 ani (între 96 și 144 de săptămâni). Design-ul și caracteristicile de la momentul inițial ale studiilor sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Design-ul și caracteristicile de la momentul inițial ale studiilor SELECT și DECIDE

Numele studiului	SELECT		DECIDE
Design-ul studiului			
Tratament	52 de săptămâni		între 96 și 144 de săptămâni
Istoricul bolii	Pacienți cu SMR, cel puțin 1 recurență (clinică și/sau IRM) în anul anterior randomizării și care au avut un scor EDSS între 0 și 5,0. Pentru studiul clinic DECIDE, au fost necesare cel puțin 2 recurențe (dintre care una a fost recurență clinică) în cei 3 ani anteriori		
Caracteristicile de la momentul inițial			
Vârsta medie (ani)	35,7		36,3
Durata medie a bolii (ani)	4,1		4,2
Numărul mediu de recurențe în cele 12 luni anterioare participării la studiu	1,4		1,6
Scor EDSS median	2,5		2,0
Procent cu EDSS ≥ 3,5	36%		30%
Procent cu ≥ 1 leziune Gd captantă (media)	44% (1,8)		46% (2,1)
Procent cu ≥ 2 recurențe în anul anterior participării la studiu	31%		46%
Procent înainte de utilizarea tratamentului modulator de boală (%)	20%		41%

Rezultatele pentru studiul clinic SELECT sunt prezentate în Tabelul 4. Tratamentul cu Zinbryta 150 mg la fiecare 4 săptămâni, în comparație cu placebo, a redus semnificativ rata anualizată a recurențelor (ARR - *annualised relapse rate*) și riscul de recurență. În plus, s-a înregistrat un efect semnificativ statistic asupra progresiei confirmate a dizabilității la 24 de săptămâni la pacienții tratați cu Zinbryta cu un raport de risc de 0,24 [Î 95%: 0,09; 0,63]. Doza de 300 mg nu a adus un beneficiu suplimentar față de cea de 150 mg.

Tabelul 4: Studiul clinic SELECT și rezultatele IRM (la 52 de săptămâni)

	Placebo	Zinbryta 150 mg	valoarea p
Criterii finale de evaluare clinică			
Număr de pacienți	196	201	
Rata anualizată a recurențelor	0,458	0,211	
Raportul ratelor [ÎÎ 95%]		0,461 [0,318; 0,668]	p<0,0001
Procentul pacienților fără recurență	64%	81%	
Raportul de risc* (ÎÎ 95%)		0,45 [0,30; 0,67]	p<0,0001
Procentul cu progresie confirmată a dizabilității la 24 de săptămâni	11%	2,6%	
Raportul de risc (ÎÎ 95%)		0,24 [0,09; 0,63]	p=0,0037
Procentul cu progresie confirmată a dizabilității la 12 săptămâni	13%	6%	
Raportul de risc (ÎÎ 95%)		0,43 [0,21; 0,88]	p=0,0211
Media schimbării scorului MSIS-29, componenta fizică	3,0 puncte agravare	1,0 puncte ameliorare	p=0,0008
Criterii finale de evaluare prin IRM			
Numărul mediu de leziuni noi T2-hiperintense sau cu extindere recentă	8,13	2,4	
Raportul mediei leziunilor (ÎÎ 95%)		0,30 [0,22; 0,40]	p<0,0001
Numărul mediu de leziuni noi T1 cu acumulare de Gd, între săptămânile 8 și 24 (la scanări IRM lunare)	4,79	1,46	
Raportul mediei leziunilor (ÎÎ 95%)		0,31 [0,20; 0,48]	p<0,0001

*raportul de risc pentru riscul de recurență

Analizele IRM au utilizat seturi de date măsurabile pentru fiecare obiectiv final; T1 Gd-captante: populație IRM intensă

Tabelul 5 și Figurile 1-2 prezintă rezultatele studiului DECIDE. Zinbryta a redus semnificativ AAR și riscul de recurență, comparativ cu pacienții tratați cu interferon beta-1a (intramuscular). În plus, s-a înregistrat un efect semnificativ statistic asupra progresiei confirmate a dizabilității la 24 săptămâni la pacienții tratați cu Zinbryta cu un raport de risc de 0,73 [ÎÎ 95%: 0,55/0,98]. La săptămâna 96, Zinbryta a prezentat o reducere semnificativă statistic a numărului leziunilor noi T2-hiperintense sau cu extindere recentă, a numărului leziunilor noi T1 Gd-captante, și al numărului mediu al leziunilor noi T1-hipointense. În plus, Zinbryta a redus nivelul de agravare semnificativă clinic în ceea ce privește impactul fizic al SM, raportat de pacient (agravare $\geq 7,5$ puncte de la momentul inițial la săptămâna 96 a scorului MSIS-29, componenta fizică), comparativ cu interferon beta-1a (intramuscular).

Tabelul 5: Studiul clinic DECIDE și rezultatele IRM (între 96 și 144 săptămâni) (Valorile se referă la rezultatele de la 96 săptămâni, dacă nu se specifică altfel.)

	Interferon beta-1a (intramuscular) 30 micrograme	Zinbryta 150 mg	valoarea p
Criterii finale de evaluare clinice			
Număr de pacienți	922	919	
Rata anualizată a recurențelor*	0,393	0,216	
Raportul ratelor* (ÎI 95%)		0,550 [0,469; 0,645]	p<0,0001
Procentul pacienților fără recurență	59%	73%	
Raportul de risc# * (ÎI 95%)		0,59 [0,50 ; 0,69]	p<0,0001
Procentul cu progresie confirmată a - dizabilității la 24 de săptămâni	12%	9%	
Raportul de risc * (ÎI 95%)		0,73 [0,55; 0,98]	p=0,03
Procentul cu progresie confirmată a dizabilității la 12 săptămâni	14%	12%	
Raportul de risc * (ÎI 95%)		0,84 [0,66; 1,07]	p=0,16
Procentul pacienților cu agravare semnificativă clinic a scorului MSIS- 29 (componenta fizică) (≥ 7,5 puncte)	23%	19%	
Raportul șanselor (ÎI 95%)		0,76 [0,60; 0,95]	p=0,018
Criterii finale de evaluare prin IRM†			
Numărul mediu al leziunilor T2- hiperintense noi sau cu extindere recentă	9,44	4,31	
Raportul mediei leziunilor (ÎI 95%)		0,46 [0,39; 0,53]	p<0,0001
Numărul mediu al leziunilor noi T1 Gd captante	1,0	0,4	
Raportul șanselor (ÎI 95%)		0,25 [0,20; 0,32]	p<0,0001
Numărul mediu al leziunilor T1- hipointense noi	4,43	2,13	
Raportul mediei leziunilor (ÎI 95%)		0,48 [0,42; 0,55]	p<0,0001

* Ratele și reducerile riscului/criteriile finale sunt calculate pe o perioadă de tratament de cel mult 144 de săptămâni.

Raportul de risc pentru riscul de recurență.

† Analizele IRM au utilizat seturi de date măsurabile pentru fiecare criteriu final de evaluare prin IRM.

Analizele de subgrup în cadrul studiilor clinice SELECT și DECIDE au indicat un efect consistent al Zinbryta comparativ cu placebo și interferon beta-1a (intramuscular) în subgrupurile definite prin caracteristici demografice și caracteristici ale patologiei SM. În analiza de subgrup din cadrul studiului clinic DECIDE, a fost observată o reducere semnificativă statistic comparativ cu interferon beta-1a (intramuscular) a ARR și a numărului leziunilor T2-hiperintense noi sau cu extindere recentă, în toate subgrupurile (sex, vârstă, tratament de fond anterior pentru SM și niveluri de activitate a bolii).

Cu toate că efectul asupra progresiei dizabilității s-a observat mai ales la pacienții cu valori inițiale ale EDSS < 3,5, eficacitatea a fost dovedită la pacienții cu SM recurentă secundar progresivă (SMSP) definită prin valori inițiale ale EDSS ≥ 3,5 și cel puțin una dintre următoarele trei: o înrăutățire confirmată a EDSS la 24 de săptămâni, sau ≥ 20% scădere la testul mersului pe jos cronometrat, pe o distanță de 25 de picioare (aproximativ 7,6 m) (*Timed 25-foot Walk*, T25FW), sau ≥ 20% scădere la testul cu 9 piese și 9 orificii (*9-Hole Peg Test*, 9-HPT).

Eficacitatea la pacienții cu boală foarte activă

Boala foarte activă a fost definită în felul următor:

- Pacienți cu 2 sau mai multe recurențe în 1 an și cu 1 sau mai multe leziuni Gd captante pe IRM cerebrală, sau
- Pacienți care nu au răspuns la o cură completă și adecvată (cel puțin 1 an de tratament) cu tratamentul de fond anterior, având cel puțin 1 recurență sub tratament în anul anterior și cel puțin 9 leziuni T2-hiperintense pe IRM craniană sau cel puțin 1 leziune Gd captantă, sau pacienți care au avut o rată nemodificată sau crescută a recurențelor în anul anterior, comparativ cu cei 2 ani precedenți.

Datele provenite din studiul clinic DECIDE au indicat existența unor efecte consistente ale tratamentului în subgrupul cu boală foarte activă. Comparativ cu interferon beta-1a intramuscular (n=440), Zinbryta (n=404) a determinat reduceri ale ARR (raportul ratelor 0,52 [Î 95%: 0,42; 0,64], p<0,0001), numărul leziunilor T2-hiperintense noi sau cu extindere recentă (raportul mediei leziunilor 0,46 [Î 95%: 0,37; 0,57] p<0,0001), și progresiei confirmate a dizabilității la 24 de săptămâni (raportul de risc 0,60 [Î 95%: 0,40; 0,89], p=0,012).

Figura 1: Procentul pacienților fără recurență (studiul clinic DECIDE)

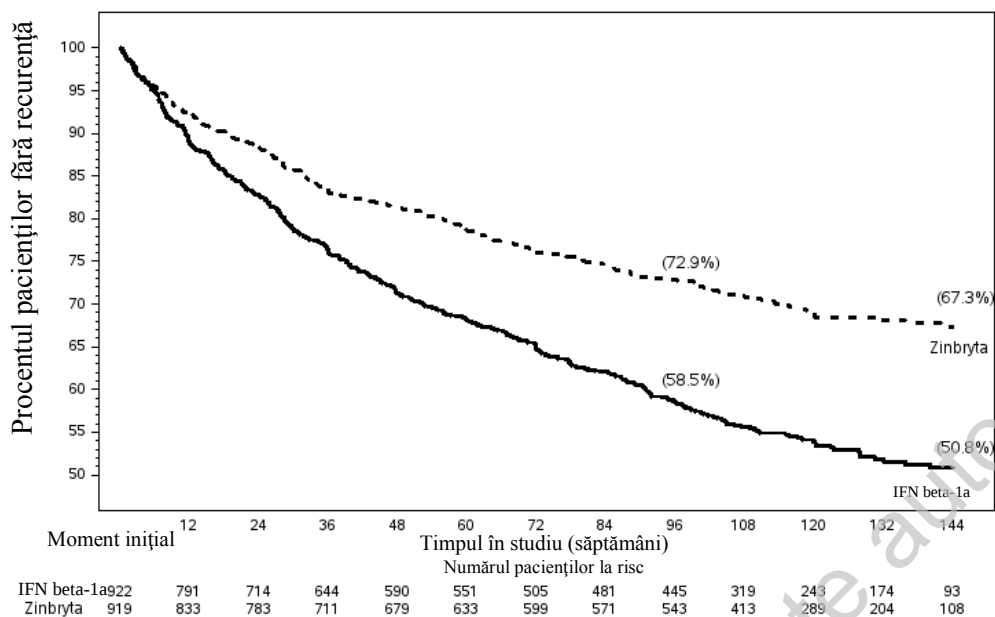
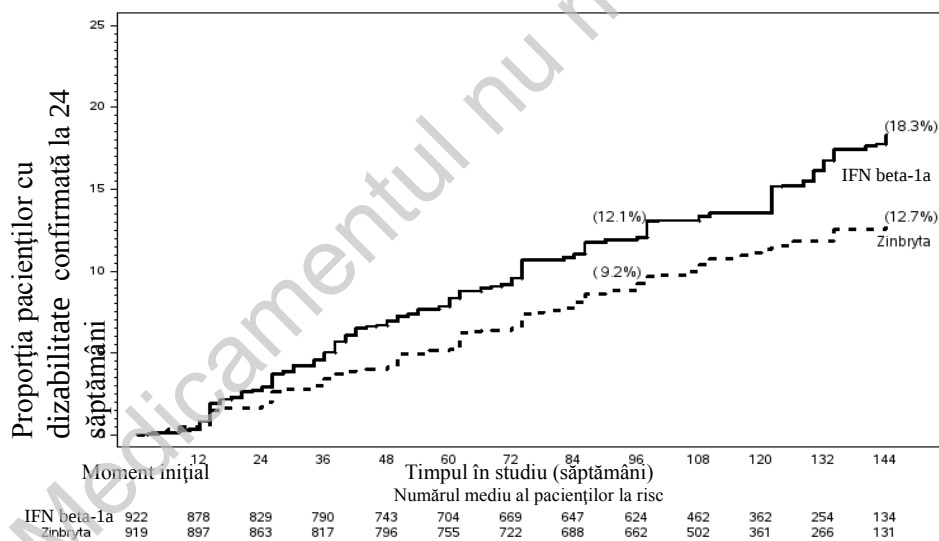


Figura 2: Procentul pacienților cu dizabilitate confirmată la 24 de săptămâni (studiul clinic DECIDE)



Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zinbryta la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul sclerozei multiple (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica daclizumab beta este bine descrisă cu ajutorul unui model bi-compartimental, cu un proces de absorbție și eliminare de prim ordin.

Absorbție

După administrarea subcutanată a daclizumab beta, timpul median până la atingerea concentrațiilor serice maxime (T_{max}) a fost între 5 și 7 zile. Biodisponibilitatea absolută a daclizumab beta 150 mg administrat subcutanat a fost de aproximativ 90%, conform unei analize farmacocinetice populaționale, efectuată pe studii multiple, în cazul administrării subcutanate și intravenoase.

Distribuție

În urma administrării subcutanate a daclizumab beta 150 mg la fiecare 4 săptămâni, concentrațiile serice stabile de daclizumab beta au fost atinse până la administrarea celei de-a 4-a doze, iar acumularea de daclizumab beta s-a produs până la un nivel de aproximativ 2,5 ori mai mare decât în cazul dozei unice. La starea de echilibru, valorile pentru media concentrației serice maxime a daclizumab beta (C_{max}), concentrația serică minimă (C_{min}) și aria de sub curba concentrației serice față de timp pe intervalul de dozare (ASC_{tau}) au fost de aproximativ 30 micrograme/ml, 15 micrograme/ml și 640 zi *micrograme /ml, respectiv, cu o variabilitate inter-pacient (% CV) de aproximativ 40%.

Conform analizei farmacocinetice populaționale efectuată pe studii multiple, volumul de distribuție la starea de echilibru pentru daclizumab beta este de 6,34 l la un pacient cu greutatea corporală de 68 kg (valoarea mediană aproximativă a pacienților evaluați). Acest volum de distribuție mic indică faptul că daclizumab beta este, în cea mai mare parte, captiv în compartimentele vascular și interstițial.

Metabolizare

Calea exactă de metabolizare a daclizumab beta nu a fost clar stabilită. În calitatea sa de anticorp monoclonal IgG1, este de așteptat ca daclizumab beta să fie supus catabolizării la peptide și aminoacizi în același fel ca și IgG endogene. Nu este de așteptat ca daclizumab beta să fie metabolizat de către enzimele hepatice, de exemplu izoenzimele CYP (vezi pct. 4.5).

Eliminare

În calitatea sa de anticorp monoclonal IgG1, nu este de așteptat ca daclizumab beta să fie eliminat pe cale renală.

Conform analizei farmacocinetice populaționale efectuată pe studii multiple, clearance-ul daclizumab beta este de 0,212 l/zi, cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal de aproximativ 21 de zile. Clearance-ul daclizumab beta la pacienții care au dezvoltat anticorpi neutralizanți a fost, în medie, cu 19% mai mare (vezi pct. 4.8, Imunogenitate).

Liniaritate/Non-liniaritate

Venind în concordanță cu rezultatele din studiile individuale, o analiză farmacocinetică populațională efectuată pe studii multiple a indicat faptul că expunerea la daclizumab beta cunoaște o creștere mai mare decât cea proporțională cu doza în intervalul de dozare cuprins între 50 mg și 100 mg, administrate subcutanat, și crește proporțional cu doza în intervalul cuprins între 100 mg și 300 mg, administrate subcutanat.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

În cazul regimurilor studiate de administrare subcutanată a daclizumab beta, 150 mg și 300 mg la fiecare 4 săptămâni la pacienții cu SM, nu a existat o relație clară între expunerea la daclizumab beta și criteriile finale de eficacitate clinică (ARR, leziunile T2-hiperintense și leziunile Gd captante) sau criteriile finale de siguranță care au prezentat interes (status de infecție severă, reacție adversă cutanată moderată sau severă și AST/ALT > 5 ori față de LSN).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală sau hepatică

Nu au fost efectuate studii pentru a evalua farmacocinetica daclizumab beta la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Nu este de așteptat ca daclizumab beta să fie supus eliminării pe cale renală sau metabolizării de către enzimele hepatice (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală

Conform analizei farmacocinetice populaționale efectuată pe studii multiple, greutatea corporală a contat pentru mai puțin de 40% din magnitudinea variabilității inter-pacient în ceea ce privește clearance-ul daclizumab beta. Nu au fost observate diferențe importante în ceea ce privește eficacitatea clinică sau siguranța între subgrupele de pacienți cu SM diferențiate de quartilele intervalului greutatei corporale, în studiul clinic DECIDE.

Vârstă și sex

Conform analizei farmacocinetice populaționale efectuată pe studii multiple, farmacocinetica daclizumab beta nu a fost influențată de vârstă (interval: între 18 și 66 ani; n=1670) sau sex (n = 567 bărbați și 1103 femei).

Rasă

Nu au fost observate diferențe de farmacocinetică între voluntarii sănătoși de origine japoneză și caucaziană.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice de siguranță au fost efectuate la maimuțele cynomolgus datorită specificității de specie prin care daclizumab beta se leagă pe receptorii CD25 numai la om și la primate.

Carcinogeneză

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu daclizumab beta. În cadrul a două studii cu durată de 9 luni, efectuate la maimuțe, nu au fost observate țesuturi pre-neoplazice sau neoplazice.

Mutageneză

Nu au fost efectuate studii de genotoxicitate.

Toxicitate reproductivă

Daclizumab beta nu a afectat capacitatea reproductivă la femelele și masculii de maimuțe cynomolgus (ASC la femele și masculi de 85 și, respectiv, de 100 de ori mai mare decât expunerea în cazul dozei clinice). Nu au existat efecte asupra dezvoltării fetale și nu au existat dovezi de teratogenitate. Daclizumab beta nu a avut niciun efect asupra dezvoltării peri- și post-natale la pui, de la naștere până la vârsta de 6 luni. Gradul de expunere (ASC) în aceste studii a variat între de 55 și de 140 ori mai mare decât cel din cazul dozei clinice. Daclizumab beta a fost detectat în lapte la 11/14 maimuțe care alăptau, la niveluri care erau < 0,122% față de nivelurile serice maternale, fără a fi observată nicio reacție adversă la pui.

Toxicologie

În cadrul a două studii cu durată de 9 luni efectuate la maimuțele cynomolgus, daclizumab beta a fost administrat subcutanat în doze bi-săptămânale de 10-200 mg/kg.

Administrarea cronică a daclizumab beta, indiferent de doză, a determinat creșterea incidenței reacțiilor cutanate (comparativ cu cele observate la animalele din lotul de control). Aceste constatări (zone de piele uscate, înroșite, reliefate, neregulate, comparativ cu animalele din lotul de control, care s-au corelat microscopic cu acantoza/hiperkeratoza și în fază sub-acute cu inflamația cronică) au fost caracterizate, în principal, ca ușoare până la moderate, un singur caz fiind evaluat ca sever.

O creștere dependentă de doză a incidenței agregatelor microgliale peste aspectul fondului a fost observată în creierul și măduva spinării la maimuțele tratate cu ≥ 35 mg/kg, (ASC de 27 ori mai mare

decât în cazul dozei clinice). După o perioadă de recuperare de până la 12 săptămâni, au apărut dovezi de reversibilitate. Agregatele microgliale constatate la maimuțe nu au crescut în incidență sau severitate odată cu creșterea duratei de administrare și nu au fost asociate cu deteriorarea neuronală sau cu efecte de tip neuro-comportamental. La maimuțe, un mic subset de agregate microgliale au fost asociate cu microhemoragii, dar nu și cu sechele funcționale evidente.

Studiile investigative *in-vitro* sugerează faptul că existența agregatelor microgliale nu se datorează unui efect direct al daclizumab beta asupra celulelor microgliale ci, cel mai probabil, unei creșteri a biodisponibilității locale a IL-2.

Relevanța clinică a agregatelor microgliale nu este cunoscută, însă nu au fost observate la maimuțe efecte neurologice dăunătoare ce pot fi atribuite modificărilor microscopice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Succinat de sodiu
Acid succinic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Zinbryta poate fi păstrat la temperatura camerei (cel mult 30°C) în ambalajul original, timp de 30 zile. Nu puneți Zinbryta înapoi în frigider după ce a fost încălzit la temperatura camerei.

Dacă Zinbryta a stat afară din frigider timp de mai mult de 30 de zile în total, sau dacă nu cunoașteți cu siguranță cât timp a stat Zinbryta la temperatura camerei, medicamentul trebuie eliminat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru informații suplimentare referitor la păstrarea la temperatura camerei, vezi pct. 6,3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută din sticlă (Tip 1), prevăzută cu dop de cauciuc și capac termoplastic rigid pentru ac, conținând 1 ml soluție. La seringă este pre-atașat un ac încorporat de mărime 29G, cu lungime de 12,7 mm (0,5 inch).

Mărimile de ambalaj:

- Pachet conținând o seringă preumplută de 150 mg.

- Pachet multiplu pentru 3 luni, conținând trei seringi preumplute de 150 mg (3 cutii conținând fiecare câte 1 seringă).

O seringă preumplută cu Zinbryta este conținută într-un stilou injector (pen) acționat cu arc, denumit Pen Zinbryta. Seringa din interiorul stiloului injector (pen) este o seringă preumplută din sticlă (Tip 1), prevăzută cu dop de cauciuc și capac termoplastic rigid pentru ac, conținând 1 ml soluție. La seringă este pre-atașat un ac încorporat de mărime 29G, cu lungime de 12,7 mm (0,5 inch).

Mărimile de ambalaj:

- Pachet conținând un stilou injector (pen) preumplut de 150 mg.
- Pachet multiplu pentru 3 luni, conținând trei stilouri injectoare (pen) preumplute de 150 mg (3 cutii conținând fiecare câte 1 stilou injector (pen)).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 01 iulie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active:

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
Carolina de Nord
27709
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Ghid de management al riscului hepatic pentru medici, Cardul pacientului și Formular de luare la cunoștință

Înainte de lansarea Zinbryta în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină împreună cu autoritatea națională competentă cu privire la conținutul și formatul programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului.

DAPP se va asigura că, în fiecare Stat Membru al UE în care Zinbryta este pus pe piață, tuturor medicilor prescriptori li se pune la dispoziție un pachet educațional, care are rolul de a preveni și/sau de a reduce la minim riscul de apariție a afectării hepatice severe (potențial amenințătoare de viață sau letală) și de a informa pacienții cu privire la caracterul imprevizibil al acestor evenimente și care va cuprinde următoarele elemente:

- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și Prospectul;
- Ghidul de management al riscului hepatic pentru medici;
- Cardul pacientului;
- Formularul de luare la cunoștință.

Ghidul de management al riscului hepatic pentru medici trebuie să informeze profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la:

- Riscul imprevizibil de apariție a unei afectări hepatice severe și potențial letală în orice moment în timpul tratamentului și timp de până la câteva luni după ultima doză administrată;
- Contraindicația de administrare la toți pacienții cu boală hepatică sau insuficiență hepatică preexistentă;
- Recomandarea de a nu iniția tratamentul la pacienții cu tulburări autoimune (altele decât scleroza multiplă);
- Necesitatea efectuării de analize pentru depistarea infecției cu virusul hepatitic B și virusul hepatitic C înainte de inițierea tratamentului și de a recomanda pacienților cu rezultat pozitiv la analizele pentru depistarea infecției cu VHB sau VHC să consulte un medic cu experiență în tratamentul acestor afecțiuni.
- Recomandarea de a nu iniția administrarea Zinbryta la pacienții cu valori ale ALT sau AST ≥ 2 ori față de LSN și de a opri tratamentul la pacienții cu valori ale ALT sau AST > 3 ori față de LSN;
- Importanța monitorizării funcției hepatice (valorile AST, ALT și ale bilirubinei totale) cu frecvență cel puțin lunară (sau mai frecvent, după cum este indicat din punct de vedere clinic), la un moment cât mai apropiat înainte de fiecare administrare a tratamentului și pe o durată de până la șase luni după ultima doză;
- Managementul pacienților cărora li se administrează Zinbryta și care prezintă semne și simptome ale unei potențiale afectări hepatice, inclusiv oprirea tratamentului, luarea în considerare a unui posibil tratament suplimentar și trimiterea promptă la un medic specialist gastroenterolog cu competențe în hepatologie;
- Necesitatea exercitării precauției cu privire la utilizarea concomitentă a altor medicamente hepatotoxice;
- Necesitatea de a furniza pacientului Cardul pacientului și Formularul de luare la cunoștință, de a

discuta conținutul acestora înainte de începerea tratamentului cu Zinbryta, informarea pacienților cu privire la riscul de afectare hepatică, la necesitatea monitorizării permanente și la semnele și simptomele sugestive ale disfuncției hepatice.

Cardul pacientului trebuie:

- Să fie conceput astfel încât să permită medicilor să prezinte informații la un nivel accesibil pacienților;
- Să informeze pacienții cu privire la riscul imprevizibil de apariție a unei afectări hepatice severe și potențial letală în orice moment în timpul tratamentului și timp de până la câteva luni după tratament;
- Să informeze pacienții cu privire la necesitatea monitorizării funcției hepatice în timpul tratamentului și pe o durată de până la 6 luni după administrarea ultimei doze de Zinbryta;
- Să educe pacientul cu privire la importanța:
 - Complanței cu analizele lunare ale funcției hepatice (sau mai frecvente, după cum este clinic indicat);
 - Recunoașterii semnelor și simptomelor unei posibile afectări hepatice, astfel încât aceștia să cunoască situațiile în care trebuie să contacteze în timp util un medic.

Formularul de luare la cunoștință are rolul de a oferi pacienților informații cu privire la riscul de afectare hepatică severă. Acesta trebuie să includă următoarele elemente:

- Înainte de (re)începerea tratamentului, confirmarea următoarelor:
 - O discuție între medic și pacient cu privire la riscul unei afectări hepatice severe și potențial letală și la natura imprevizibilă a acestor reacții și cu privire la posibila necesitate de a schimba tratamentul în cazul unor valori ale ALT sau AST > 3 ori față de LSN;
 - Faptul că pacientul înțelege informațiile oferite cu privire la riscuri;
 - Primirea unei copii a Formularului de luare la cunoștință;
 - Primirea Cardului pacientului;
- Importanța monitorizării funcției hepatice, cu frecvență cel puțin lunară pe durata tratamentului (sau mai frecvent, după cum este clinic indicat) și pe o durată de timp de până la 6 luni după administrarea ultimei doze;
- Importanța detectării semnelor și simptomelor care ar putea indica afectare hepatică și, dacă oricare dintre acestea apar, necesitatea contactării prompte a medicului curant;
- Detaliile pacientului, semnătura și data;
- Numele medicului prescriptor, semnătura și data.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETARE

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zinbryta 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Zinbryta 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
daclizumab beta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține daclizumab beta 150 mg în 1 ml
Fiecare stilou injector (pen) conține daclizumab beta 150 mg în 1 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Succinat de sodiu, acid succinic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută
1 stilou injector (pen) preumplut

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.
De unică folosință.

Deschideți aici
Rupeți aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Poate fi păstrat la temperatura camerei (cel mult 30 °C) pentru o perioadă unică de cel mult 30 zile. A nu se repune la frigider după ce a fost depozitat la temperatura camerei.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Zinbryta

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU PACHETE MULTIPLE (cu chenar albastru)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zinbryta 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Zinbryta 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

daclizumab beta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține daclizumab beta 150 mg în 1 ml

Fiecare stilou injector (pen) conține daclizumab beta 150 mg în 1 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Succinat de sodiu, acid succinic, clorură de sodiu, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Pachet multiplu: 3 (3 pachete a câte 1) seringi preumplute.

Pachet multiplu: 3 (3 pachete a câte 1) stilouri injectoare (pen) preumplute.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

De unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Poate fi păstrat la temperatura camerei (cel mult 30 °C) pentru o perioadă unică de cel mult 30 zile. A nu se repune la frigider după ce a fost depozitat la temperatura camerei.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Zinbryta

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

19. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERIOARĂ PENTRU PACHETE MULTIPLE (cu chenar albastru)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zinbryta 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Zinbryta 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
daclizumab beta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține daclizumab beta 150 mg în 1 ml
Fiecare stilou injector (pen) conține daclizumab beta 150 mg în 1 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Succinat de sodiu, acid succinic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută. Componentă a unui pachet multiplu, nu poate fi vândută separat.
1 stilou injector (pen) preumplut. Component al unui pachet multiplu, nu poate fi vândut separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.
De unică folosință.

Deschideți aici
Rupeți aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Poate fi păstrat la temperatura camerei (cel mult 30 °C) pentru o perioadă unică de cel mult 30 zile. A nu se repune la frigider după ce a fost depozitat la temperatura camerei.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Zinbryta

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta seringii preumplute

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Zinbryta 150 mg injecție
daclizumab beta
S.C.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta stiloului injector (pen) preumplut

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Zinbryta 150 mg injecție
daclizumab beta
S.C.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Zinbryta 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută **Zinbryta 150 mg** soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut **daclizumab beta**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

Pe lângă acest prospect, medicul dumneavoastră vă va da Cardul pacientului. Acesta conține informații importante pe care trebuie să le știți înainte de tratamentul cu Zinbryta și în timpul acestuia.

- Păstrați acest prospect și Cardul pacientului. S-ar putea să fie necesar să le recitiți. Țineți prospectul și cardul la dumneavoastră în timpul tratamentului și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze de Zinbryta, întrucât pot apărea efecte adverse chiar și după ce ați încetat tratamentul.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zinbryta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zinbryta
3. Cum să utilizați Zinbryta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zinbryta
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni pentru injectarea Zinbryta

1. Ce este Zinbryta și pentru ce se utilizează

Substanța activă a Zinbryta este daclizumab beta. Acesta este un tip de medicament numit anticorp monoclonal.

Pentru ce se utilizează Zinbryta

Zinbryta se utilizează pentru tratamentul formelor recurente de scleroză multiplă (SM) la adulți care nu au răspuns la tratament în ciuda administrării a cel puțin două tratamente pentru SM și cărora nu li se pot administra alte tratamente.

În SM, sistemul imunitar al organismului cauzează o inflamație care dăunează tecii protectoare (numită mielină) care acoperă nervii din sistemul nervos central (inclusiv creierul și măduva spinării). Pierderea mielinei se numește demielinizare. Aceasta împiedică nervii să funcționeze corespunzător.

Persoanele cu SM recurentă prezintă atacuri repetate (recurențe) de simptome cauzate de faptul că nervii lor nu funcționează corespunzător. Aceste simptome variază de la un pacient la altul, dar de obicei implică probleme cum sunt dificultățile cu mersul, vederea și menținerea echilibrului.

Simptomele pot dispărea complet după recurență, dar, în timp, unele probleme ar putea persista între recurențe și să interfereze cu activitățile zilnice.

Cum funcționează Zinbryta

Zinbryta funcționează prin oprirea sistemului imunitar al organismului din a mai deteriora creierul și măduva spinării. Aceasta poate determina scăderea numărului de recurențe pe care le aveți și poate încetini evoluția efectelor dizabilitante ale SM. Tratamentul cu Zinbryta poate ajuta la prevenirea agravării stării dumneavoastră, cu toate că nu va vindeca SM. Medicul dumneavoastră va decide dacă Zinbryta este medicamentul potrivit pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zinbryta

Nu utilizați Zinbryta

- dacă ați avut anterior o reacție alergică severă la oricare din formele de daclizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, enumerate la punctul 6.
- dacă aveți probleme la nivelul ficatului.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Zinbryta, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți orice alte tulburări autoimune în plus față de SM
- dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente și suplimente din plante. Medicul dumneavoastră va evalua dacă oricare dintre medicamentele sau suplimentele pe care le luați au reacții adverse la nivelul ficatului și dacă este cazul să continuați să utilizați aceste medicamente în timp ce luați Zinbryta.
- dacă aveți sau ați avut în trecut **depresie**.
- dacă aveți **o infecție gravă**, de exemplu pneumonie.
- dacă ați avut vreodată **tuberculoză** (denumită și TB) sau locuiți într-o zonă unde infecțiile TB sunt frecvente, puteți fi expuși unui risc mai mare de a face TB. Este posibil să fiți testat pentru infecția cu TB înainte de a începe tratamentul cu Zinbryta și să fiți monitorizat pe parcursul tratamentului.

Posibile probleme cu ficatul

Zinbryta poate cauza probleme grave cu ficatul, care pot pune viața în pericol sau cauza decesul. Pot apărea probleme grave la nivelul ficatului, atât la scurt timp după începerea tratamentului cu Zinbryta și în orice moment în timpul tratamentului, cât și la câteva luni după oprirea tratamentului. Chiar dacă nu ați avut în trecut probleme cu ficatul, medicul dumneavoastră vă va face analize de sânge pentru a testa funcția ficatului. Va trebui să faceți:

- **un test de sânge înainte de începerea** tratamentului, pentru a vă verifica funcția ficatului și a afla dacă aveți infecție cu virusul hepatitic B și virusul hepatitic C. Dacă testele de sânge arată că aveți unele probleme cu ficatul, medicul dumneavoastră va decide dacă veți începe administrarea Zinbryta
- **teste de sânge cel puțin lunare în timpul** tratamentului, la un moment cât mai apropiat înainte de administrarea fiecărei doze de Zinbryta și mai des dacă medicul dumneavoastră decide că este necesar
- teste timp de **până la 6 luni după încetarea** tratamentului. Este posibil să apară reacții adverse chiar și după încetarea tratamentului (citiți punctul 4 referitor la reacțiile adverse grave).

Este foarte important să faceți aceste teste de sânge cu regularitate. Dacă nu vă efectuați testele de sânge programate, medicul dumneavoastră poate decide să oprească tratamentul cu Zinbryta.

Vi se va da Cardul pacientului, care conține informații suplimentare referitor la lucrurile pe care trebuie să le aveți în vedere în timp ce luați Zinbryta. Țineți acest card la dumneavoastră pe perioada tratamentului și timp de 6 luni după încetarea acestuia. Dacă urmați vreun tratament medical, chiar

dacă nu este pentru SM, arătați medicului, farmacistului sau asistentei medicale cardul dumneavoastră de pacient.

Dacă observați una dintre următoarele, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:

- greață inexplicabilă (senzație de rău)
- vărsături (stare de rău)
- dureri de stomac
- stare de oboseală accentuată
- pierderea poftei de mâncare
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor
- urină închisă la culoare (cu aspectul ceaiului)

Aceste simptome ar putea sugera existența unor probleme cu ficatul. Dacă începeți să aveți probleme cu ficatul, medicul dumneavoastră care se ocupă de tratamentul SM este posibil să vă oprească tratamentul cu Zinbryta și să vă trimită la un specialist în afecțiuni ale ficatului (citiți punctul 4, Reacții adverse posibile).

Copii și adolescenți

Zinbryta **nu trebuie utilizat** la copii și adolescenți cu vâsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea Zinbryta pentru acest grup de vârstă nu sunt cunoscute.

Vârstnici

Pentru Zinbryta s-au făcut foarte puține teste în cazul persoanelor cu vâsta peste 55 de ani. Chiar dacă aveți vâsta peste 55 de ani, medicul dumneavoastră vă va putea prescrie Zinbryta.

Zinbryta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente și suplimente din plante. Medicul dumneavoastră va evalua dacă oricare dintre medicamentele sau suplimentele pe care le luați au reacții adverse la nivelul ficatului și dacă este cazul să continuați să luați aceste medicamente în timp ce vi se administrează Zinbryta.

Vaccinările

Dacă aveți nevoie de o vaccinare, cereți mai întâi sfatul medicului dumneavoastră, deoarece Zinbryta poate afecta felul cum funcționează vaccinurile. S-a constatat că vaccinurile antigripale sezoniere (vaccinuri inactivate) sunt eficiente atunci când sunt administrate la pacienți care iau Zinbryta. Cu toate acestea, efectul Zinbryta asupra altor vaccinuri (vaccinuri vii) nu este cunoscut.

Sarcina și alăptarea

Întrucât datele referitoare la utilizarea Zinbryta în timpul sarcinii sunt limitate, riscul pentru copil și beneficiul pentru mamă trebuie evaluate cu atenție. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Zinbryta trece în laptele matern. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă să întrerupeți alăptarea sau să întrerupeți tratamentul cu Zinbryta.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca Zinbryta să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje în condiții de siguranță.

Zinbryta conține o cantitate mică de sodiu

Fiecare doză de Zinbryta conține sodiu 0,14 mmol. Medicamentul, în principiu, nu conține sodiu și poate fi utilizat de către persoanele care urmează un regim alimentar cu restricție de sodiu.

3. Cum să utilizați Zinbryta

Zinbryta vă va fi prescris de un medic cu experiență în tratamentul SM.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată

Doza de Zinbryta este de 150 mg o dată pe lună.

Încercați să vă faceți injecția în aceeași zi în fiecare lună, pentru a vă aduce aminte mai ușor. De exemplu, să vă faceți injecția în prima zi a fiecărei luni.

De asemenea, veți face lunar un test de sânge pentru verificarea funcționării ficatului, la un moment cât mai apropiat înainte de administrarea fiecărei doze de Zinbryta și mai frecvent, dacă medicul dumneavoastră decide că este necesar. Este foarte important să nu omiteți să faceți acest test de sânge. Încercați să faceți testul de sânge într-o zi anume, în fiecare lună. Dacă credeți că este posibil să fi omis efectuarea unui test de sânge, luați legătura cu medicul dumneavoastră.

Auto-injecția

Zinbryta este injectat sub piele (subcutanat), în regiunea coapselor, a abdomenului și în regiunea posterioară a brațului superior. Instrucțiuni detaliate referitor la modul de injectare a Zinbryta sunt date la punctul 7, Instrucțiuni pentru injectarea Zinbryta.

Medicul sau asistenta medicală trebuie să vă învețe cum să vă faceți singur injecțiile. Citiți și respectați instrucțiunile de la punctul 7.

Dacă aveți probleme cu manevrarea seringii/stiloului injector (pen), spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale, care ar putea să vă ajute.

Cât timp se poate utiliza Zinbryta

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să utilizați Zinbryta. Nu faceți modificări ale tratamentului decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus să opriți administrarea medicamentului, nu reîncepeți tratamentul decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. Dacă forma de SM de care suferiți nu răspunde la Zinbryta, medicul dumneavoastră poate decide să vă oprească tratamentul cu Zinbryta.

Dacă utilizați mai mult Zinbryta decât trebuie

Dacă ați injectat o cantitate mai mare decât doza obișnuită și observați orice reacții adverse sau aveți motive de îngrijorare, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală. Au existat pacienți care au primit doze de Zinbryta duble față de doza recomandată fără a suferi reacții adverse grave.

Dacă uitați să luați Zinbryta

Zinbryta se injectează o dată pe lună. Încercați să vă stabiliți în acest scop o anumită zi din lună, pentru a vă fi mai ușor să vă aduceți aminte de injecție.

- Dacă uitați o doză și au trecut mai puțin de 2 săptămâni de la data când ar fi trebuit să vă injectați doza uitată, injectați-o cât mai curând posibil. Apoi continuați în mod normal, făcându-vă injecția în ziua dumneavoastră obișnuită.
- Pe de altă parte, dacă au trecut mai mult de 2 săptămâni de la data când ar fi trebuit să vă injectați doza uitată, săriți peste doza uitată și injectați-vă doza următoare în ziua dumneavoastră obișnuită.

În orice caz, nu faceți două injecții pentru a compensa doza uitată.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. **Nu încercați să tratați singur nicio reacție adversă**, ci luați legătura cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Unele reacții adverse pot face necesar ca medicul dumneavoastră să vă întrerupă tratamentul și să vă trimită la un alt medic specialist.

Reacții adverse grave:

Probleme cu ficatul

(Frecvente - pot afecta cel mult 1 din 10 persoane)

- greață inexplicabilă (senzație de rău)
- vărsături (stare de rău)
- dureri de stomac
- stare de oboseală accentuată
- pierdere a poftei de mâncare (anorexie)
- îngălbenire a pielii sau a albului ochilor
- urină închisă la culoare (cu aspectul ceaiului)

(Mai puțin frecvente - pot afecta cel mult 1 din 100 persoane)

- inflamație severă a ficatului, care poate pune în pericol viața sau cauza decesul

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Acestea pot reprezenta semne ale unei probleme grave cu ficatul. Pe Cardul pacientului se găsesc mai multe informații referitor la aceste reacții adverse.

Reacții cutanate:

(Frecvente - pot afecta cel mult 1 din 10 persoane)

- erupție pe piele gravă, cu răspândire largă

Depresie:

(Mai puțin frecvente - pot afecta cel mult 1 din 100 persoane)

- stare neobișnuită de tristețe, lipsă de speranță sau părere proastă despre sine
- iritabilitate, tendința de a se enerva cu ușurință
- nervozitate, anxietate
- gânduri de a-și face rău sau a se sinucide

Infecții ale plămânilor:

(Frecvente - pot afecta cel mult 1 din 10 persoane)

- infecție pulmonară (de exemplu pneumonie, bronșită)

Număr scăzut de celule roșii în sânge (anemie hemolitică autoimună):

(Mai puțin frecvente - pot afecta cel mult 1 din 100 de persoane)

- paloare
- stare de oboseală accentuată
- urină închisă la culoare
- scurtare a respirației
- îngălbenire a pielii sau a albului ochilor

Starea de oboseală accentuată, urina închisă la culoare și îngălbenirea pielii sau a albului ochilor pot fi și simptome ale problemelor cu ficatul, vezi mai sus punctul referitor la problemele cu ficatul.

Inflamația intestinului (colită):

(Frecvente - pot afecta cel mult 1 din 10 persoane)

- diaree persistentă
- dureri de stomac
- febră
- sânge în scaun

Durerea de stomac poate fi și un simptom al problemelor cu ficatul; citiți punctul de mai sus referitor la problemele cu ficatul.

Niveluri scăzute ale unui tip de celule albe în sânge (denumite limfocite):

Zinbryta ar putea reduce nivelul acestor celule albe din sânge, ca urmare veți face teste de sânge la fiecare 3 luni.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice reacții adverse grave.

Alte reacții adverse:**Reacții adverse foarte frecvente**

(Acelea pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecții ale căilor respiratorii, de exemplu tuse și răceală (nasofaringită, infecție de tract respirator superior)
- creștere a valorilor enzimelor hepatice din sânge (acest lucru se va vedea în rezultatele testelor de sânge)

Reacții adverse frecvente

(Acelea pot afecta cel mult 1 din 10 persoane)

- gripă
- durere în gât, amigdalită (faringită, laringită)
- scurgeri nazale (rinită)
- erupții pe piele, incluzând piele inflamată, iritată, mâncărimi, piele uscată sau care se descuamează (dermatită, eczemă, psoriazis)
- infecții ale pielii (foliculită, acnee)
- scădere a numărului de celule albe din sânge (acest lucru se va vedea în rezultatele testelor de sânge)
- creștere a temperaturii corporale (febră)
- inflamare a sau mărire a nodulilor limfatici (limfadenopatie, limfadenită)
- diaree
- modificări ale sângelui (anemie) care vă fac să vă simțiți slăbit

Reacții adverse mai puțin frecvente

(Acelea pot afecta cel mult 1 din 100 persoane)

- tulburare imună care poate afecta plămânii, pielea și ganglionii limfatici (sarcoidoză)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Nu încercați să tratați singur orice reacție adversă. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zinbryta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

- A se păstra seringă preumplută/stiloul injector (pen) preumplut Zinbryta în ambalajul original pentru a fi protejată/protejat de lumină. Țineți ambalajul închis până când trebuie să utilizați o nouă seringă/un nou stilou injector (pen).
- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
o A nu se congela. A se arunca orice cantitate de Zinbryta care a fost congelată accidental.
- Dacă nu este disponibil un frigider, seringile/stilourile injectoare (pen) de Zinbryta pot fi păstrate la temperatura camerei (sub 30 °C) în ambalajul original timp de cel mult 30 de zile.
o Aveți grijă ca Zinbryta să nu stea în afara frigiderului mai mult de 30 de zile.
o Dacă Zinbryta a stat afară din frigider timp de mai mult de 30 de zile în total, sau dacă nu cunoașteți cu siguranță cât timp a stat Zinbryta la temperatura camerei, aruncați seringă/stiloul injector (pen) (consultați punctul 7, Instrucțiuni pentru injectarea Zinbryta).
- Nu puneți Zinbryta înapoi în frigider după ce s-a încălzit la temperatura camerei.

Informații suplimentare

Nu utilizați acest medicament dacă observați că:

- seringă/stiloul injector (pen) este crăpată/crăpat sau spartă/spart
- soluția este tulbure sau puteți vedea particule plutind în ea
- soluția are orice altă culoare în afară de incoloră sau ușor gălbuie
- stiloul injector (pen) a fost scăpat pe jos sau este vizibil deteriorat.

Eliminarea

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zinbryta

Substanța activă este daclizumab beta.

Fiecare seringă preumplută conține daclizumab beta 150 mg în 1 ml soluție injectabilă.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține daclizumab beta 150 mg în 1 ml soluție injectabilă.

Celelalte componente sunt succinat de sodiu, acid succinic, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2, „Zinbryta conține o cantitate mică de sodiu”).

Cum arată Zinbryta și conținutul ambalajului

Zinbryta este un lichid incolor sau ușor gălbui, limpede sau ușor opalescent, conținut într-o seringă/un pen.

Mărimile de ambalaj: Fiecare ambalaj conține o seringă de sticlă preumplută/un stilou injector (pen) preumplut cu un ac atașat, gata pentru injectare. De asemenea, este disponibil un pachet multiplu conținând trei pachete a câte o seringă/un stilou injector (pen).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

☎ +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

☎ +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf

☎ +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.

☎ +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd

☎ +357 22 769946

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

☎ +371 678 93561

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.

☎ +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

☎ +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB

☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited

☎ +44 (0) 1628 50 1000

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni pe verso ➞

7. Instrucțiuni pentru injectarea Zinbryta**Cum se injectează Zinbryta**

Citiți instrucțiunile înainte de a începe să utilizați Zinbryta și de fiecare dată când reînnoiți prescripția. Pot apărea informații noi. Aceste informații nu sunt un înlocuitor al discuției pe care trebuie să o aveți cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală despre starea dumneavoastră de sănătate și despre tratamentul dumneavoastră.

Notă:

- **Înainte de a utiliza seringă preumplută de Zinbryta pentru prima dată**, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală trebuie să vă arate, dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește, cum să pregătiți și să injectați seringă preumplută de Zinbryta.
- ▲ **Nu utilizați mai mult de o seringă preumplută pe lună.**
- Seringă preumplută Zinbryta este destinată injectării medicamentului numai sub piele (subcutanat).
- **Fiecare seringă preumplută Zinbryta poate fi utilizată o singură dată.** Nu folosiți seringă preumplută Zinbryta în comun cu nicio altă persoană.

Materiale necesare pentru injectia cu Zinbryta

- Seringă preumplută de Zinbryta



Seringă preumplută de 150 mg

Figura A

Materiale suplimentare care nu sunt incluse în pachet (vezi Figura B):

- tampon cu alcool
- tampon de tifon
- bandaj adeziv sau plasture

Cereți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale instrucțiuni despre cum să aruncați seringile utilizate.



Tampon
cu alcool



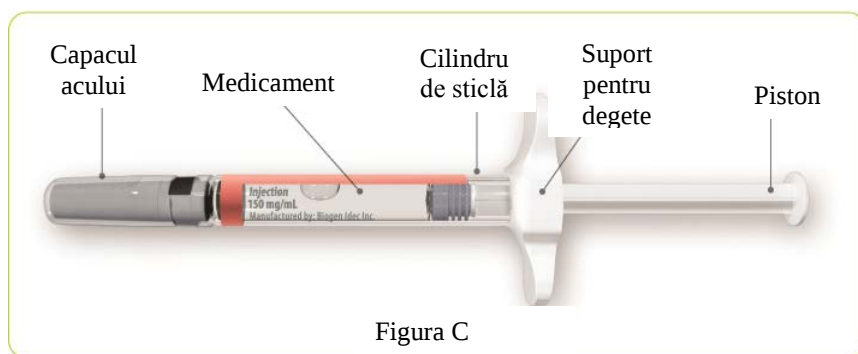
Tampon
de tifon



Bandaj
adeziv

Figura B

Părțile seringii preumplute Zinbryta (vezi Figura C):



Medicamentul nu mai este autorizat

Pregătirea pentru injecție

Notă:

- **Înainte de a face pregătirile pentru injecție, scoateți seringă din frigider și lăsați-o să se încălzească până la temperatura camerei. Aceasta durează în jur de 30 de minute.**
 - ▲ **Nu** utilizați surse externe de încălzire, de exemplu apă caldă, pentru a încălzi seringă preumplută Zinbryta.
- Suportul pentru degete are rolul de a vă facilita apucarea seringii și trebuie să rămână atașat.

Pasul 1: Adunați materialele și spălați-vă pe mâini.

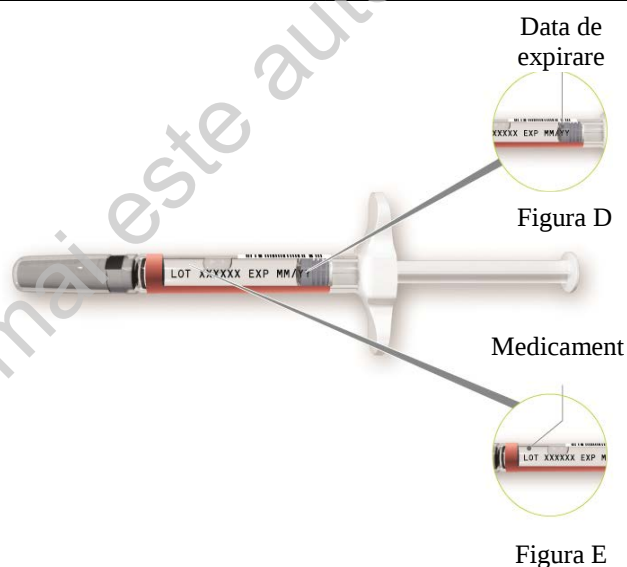
- Găsiți o suprafață perfect plată, curată și bine luminată, de exemplu, o masă. Amplasați pe aceasta toate materialele necesare pentru a vă face sau a vi se face o injecție.
- Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun.

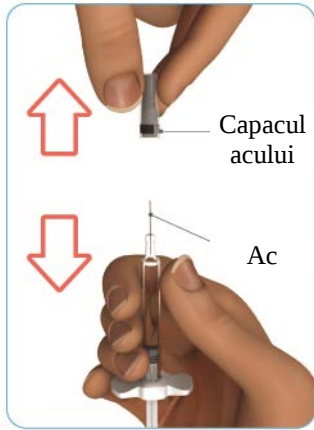
Pasul 2: Verificați seringă preumplută Zinbryta

- Verificați data de expirare imprimată pe seringă preumplută Zinbryta (vezi Figura D).

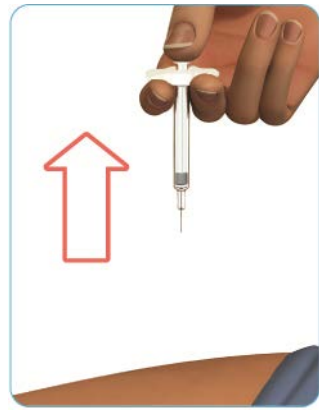
▲ **Nu** utilizați seringă preumplută de Zinbryta după data de expirare.

- Verificați dacă medicamentul Zinbryta este incolor sau ușor gălbui (vezi Figura E).
 - ▲ **Nu** utilizați seringă preumplută Zinbryta dacă lichidul este tulbure sau există particule plutind în el.
 - Este posibil să vedeți bule de aer în medicamentul Zinbryta. Acest lucru este normal și nu este nevoie să evacuați bulele înainte de injecție.



Efectuarea injectiei	
Pasul 3: Alegeți și curățați locul de injectare	
- Seringa preumplută Zinbryta este destinată injectării subcutanate (injectie sub piele). - Injectia cu seringă preumplută Zinbryta trebuie să se facă în regiunea abdomenului, a coapselor și în regiunea posterioară a brațului superior (vezi Figura F). ▲ Nu injectați direct în buric. ▲ Nu injectați într-o zonă a corpului unde pielea este iritată, sensibilă, înroșită, învinețită, tatuată, infectată sau cicatrizată. - Alegeți un loc pentru injectie și ștergeți pielea cu un tampon îmbibat cu alcool. - Lăsați locul injectiei să se usuce de la sine înainte de a injecta doza. ▲ Nu atingeți această zonă și nu suflați pe ea din nou înainte de administrarea injectiei.	 Figura F
Pasul 4: Cu o mișcare fermă, scoateți capacul acului	
- Țineți seringă apucând cilindrul din sticlă cu o mână. Asigurați-vă că nu apăsați pe suportul pentru degete cu această mână. Cu cealaltă mână, apucați ferm capacul acului și scoateți-l trăgându-l drept de pe ac (vezi Figura G). ▲ Scoateți cu atenție capacul acului pentru a evita accidentarea cu acul. ▲ Nu atingeți acul. ▲ Atenție - nu puneți capacul la loc pe seringă preumplută Zinbryta. Vă puteți înțepa cu acul.	 Figura G

Pasul 5: Prindeți cu blândețe locul de injectare	
Prindeți cu blândețe pielea din jurul locului de injectie curățat, între degetul mare și arătător, pentru a crea o ușoară umflătură. (Vezi Figura H.)	 Figura H
Pasul 6: Injectați medicamentul	
- Țineți seringă preumplută Zinbryta la un unghi de 45°-90° față de locul de injectie (vezi Figura I). Introduceți rapid acul direct în pliul de piele până când acul pătrunde complet sub piele. (Vezi Figura I.) - După ce acul pătrunde, dați drumul pielii. ▲ Nu trageți înapoi pistonul.	 Figura I
- Împingeți încet pistonul în jos până la capăt, până când seringă este goală. (Vezi Figura J.) ▲ Nu scoateți seringă preumplută Zinbryta din locul de injectie înainte să apăsați pistonul în jos, până la capăt.	 Figura J

Pasul 7: Scoateți seringă preumplută Zinbryta din locul de injecție	
• Trageți acul drept în afară. (Vezi Figura K.) ▲ Atenție - nu puneți capacul la loc pe seringă preumplută Zinbryta. Vă puteți înțepa cu acul. ▲ Nu reutilizați seringă preumplută Zinbryta.	 Figura K
După injecție	
Pasul 8: Eliminarea seringii preumplute Zinbryta	
• Adresați întrebări medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale cu privire la modul corect de eliminare a seringii utilizate.	
Pasul 9: Îngrijirea locului de injecție	
• Dacă este necesar, aplicați un tampon de tifon, un bandaj adeziv sau un plasture pe locul de injecție.	

Avertizări generale

- ▲ **Nu reutilizați seringă preumplută Zinbryta.**
- ▲ **Nu folosiți seringă preumplută Zinbryta în comun cu alte persoane.**
- **A nu se lăsa seringă preumplută Zinbryta, precum și orice medicamente, la vederea și la îndemâna copiilor.**

Păstrare

- Mediul de păstrare recomandat este refrigerarea controlată la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, în cutia originală închisă, pentru a fi protejat de lumină.
- Dacă este necesar, Zinbryta poate fi păstrat în ambalajul original închis, fără refrigerare, la temperaturi sub 30°C timp de cel mult 30 de zile.
- ▲ **Nu puneți seringă preumplută Zinbryta înapoi în frigider după ce a fost încălzită la temperatura camerei.**
- ▲ **A nu se congela sau expune la temperaturi înalte.**

7. Instrucțiuni pentru injectarea Zinbryta

⚠ **Atenție! Nu scoateți capacul decât atunci când sunteți gata să faceți injectia.**

Citiți instrucțiunile înainte de a începe să utilizați Zinbryta și de fiecare dată când reînnoiți prescripția. Pot apărea informații noi. Aceste informații nu sunt un înlocuitor al discuției pe care trebuie să o aveți cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală despre starea dumneavoastră de sănătate și despre tratamentul dumneavoastră.

Notă:

- **Înainte de a utiliza stiloul injector pentru prima dată**, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală trebuie să vă arate, dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește, cum să pregătiți stiloul injector și să injectați cu el.
- Stiloul injector (pen) este destinat numai pentru injectare sub piele (subcutanată).
- Fiecare stilou injector (pen) poate fi utilizat doar o singură dată.
- ⚠ **Nu folosiți stiloul injector (pen) în comun** cu nicio altă persoană, pentru a evita să îi transmiteți acestuia o infecție sau să luați o infecție de la aceasta.
- ⚠ **Nu utilizați mai mult de 1 pen pe lună.**
- ⚠ **Nu utilizați stiloul injector (pen) dacă a fost scăpat pe jos sau este vizibil deteriorat.**

Materiale necesare pentru injectia cu stiloul injector (pen) Zinbryta:

- 1 stilou injector (pen) Zinbryta 150 mg (vezi Figura A):

Înainte de utilizare – Părțile stiloului injector (pen) Zinbryta (vezi Figura A):

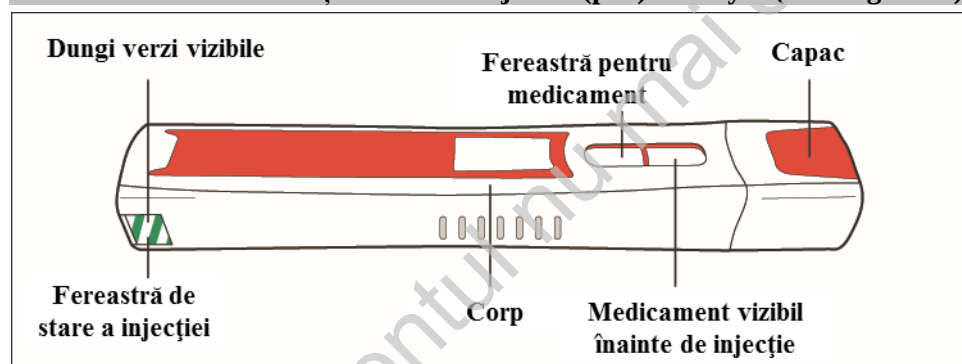


Figura A

- ⚠ **Atenție! Nu scoateți capacul decât atunci când sunteți gata să faceți injectia.** Dacă scoateți capacul, nu îl puneți la loc pe stiloul injector. Punerea capacului la loc poate cauza blocarea stiloului injector.

Materiale suplimentare care nu sunt incluse în pachet (vezi Figura B):

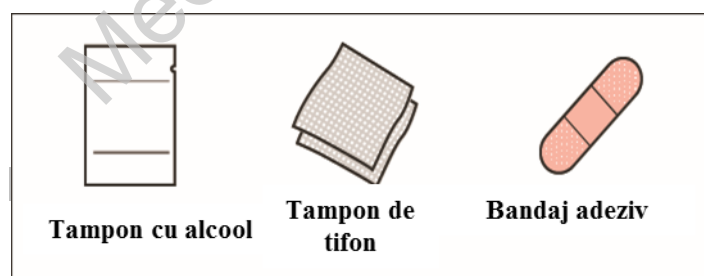


Figura B

Pregătirea pentru injecție

Pasul 1: Scoateți stiloul injector (pen) din frigider

- Scoateți stiloul injector (pen) din cutia din frigider cu 30 de minute înainte de a vă administra injecția pentru a-i permite să ajungă la temperatura camerei.

▲ **Nu utilizați surse externe de încălzire, de exemplu apă caldă, pentru a încălzi stiloul injector (pen).**

Pasul 2: Adunați materialele și spălați-vă pe mâini.

- Găsiți o suprafață perfect plată, curată și bine luminată, de exemplu, o masă, și amplasați pe aceasta toate materialele necesare pentru a vă face sau a vi se face o injecție.
- Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun.

Pasul 3: Verificați stiloul injector (pen) Zinbryta (Figura C)

- Verificați fereastra de stare a injecției. Ar trebui să vedeți dungii verzi.
- Verificați data de expirare
- Verificați fereastra pentru medicament și asigurați-vă că medicamentul Zinbryta este incolor sau spre ușor gălbui.

▲ **Nu utilizați stiloul injector (pen) dacă:**

- **Nu vedeți dungile verzi** în fereastra de stare a injecției.
- **A expirat.**
- **Lichidul este tulbure sau conține particule care plutesc.**

Notă: Este posibil să vedeți bule de aer în fereastra pentru medicament. Acest lucru este normal și nu afectează administrarea medicamentului.

▲ **A nu se utiliza** dacă stiloul injector (pen) a fost scăpat pe jos sau prezintă deteriorări vizibile.

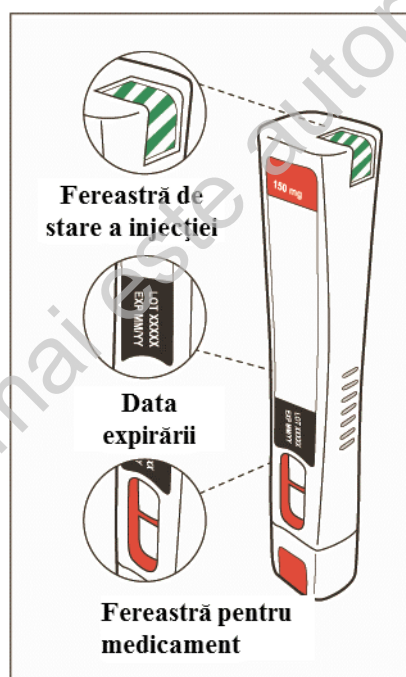


Figura C

Pasul 4: Alegeți și curățați locul de injectare

- a. Alegeți un loc de injecție din regiunea coapselor, abdomenului sau regiunea posterioară a brațului superior (vezi zonele evidențiate din Figura D).
- Dacă vă este greu să ajungeți în unele zone, cereți ajutorul unei persoane care vă îngrijește și care este instruită în acest sens.
- ▲ **Nu** injectați într-o zonă a corpului unde **pielea este iritată, înroșită, învinețită, tatuată, infectată sau cicatrizată.**
- ▲ **Nu** injectați direct în **buric.**
- b. Ștergeți pielea cu un tampon îmbibat cu alcool.
- ▲ **Notă: Nu atingeți această zonă și nu suflați pe ea din nou înainte de administrarea injecției.**
- c. Lăsați locul injecției să se usuce de la sine înainte de a injecta doza.

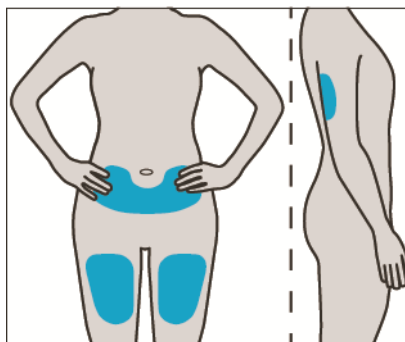


Figura D

Efectuarea injecției

Pasul 5: Scoateți capacul stiloului injector (pen)

- a. Trageți capacul stiloului injector (pen) drept în sus și puneți-l deoparte (vezi Figura E). Stiloul injector (pen) este gata de injectare.
- ▲ **Avertisment! Nu atingeți, curățați sau manevrați capacul acului, vă puteți înțepa cu acul sau puteți bloca stiloul injector (pen).**
- ▲ **Nu puneți capacul la loc pe stiloul injector (pen).** Acest lucru poate cauza blocarea stiloului injector.

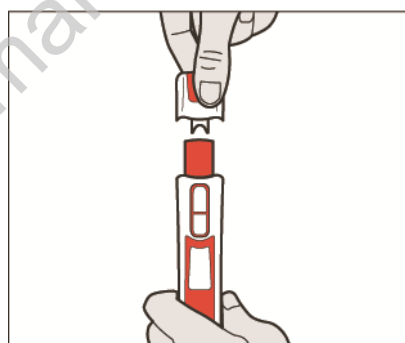


Figura E

Pasul 6: Administrați injecția Zinbryta

- a. Țineți stiloul injector (pen) pe locul de injectare. Asigurați-vă că puteți vedea dungile verzi în fereastra de stare a injecției (vezi Figura F).
- Țineți stiloul injector (pen) pe locul de injectare la un unghi de 90°.
- Notă:** Nu așezați stiloul injector (pen) pe locul de injectare decât atunci când sunteți gata de injectare. În caz contrar, se poate produce blocarea accidentală a stiloului injector (pen).

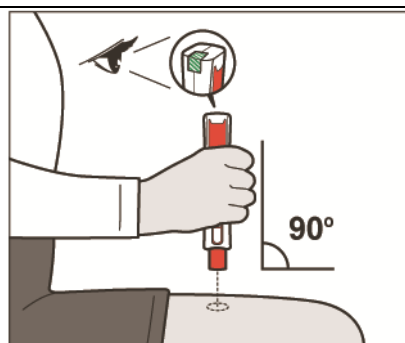
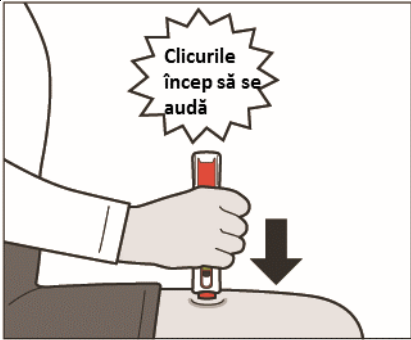
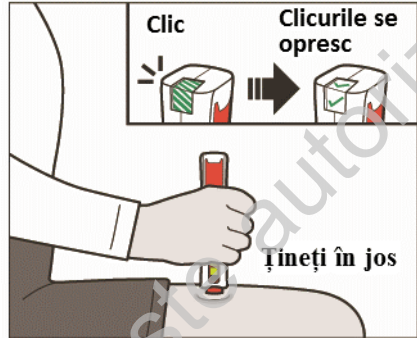
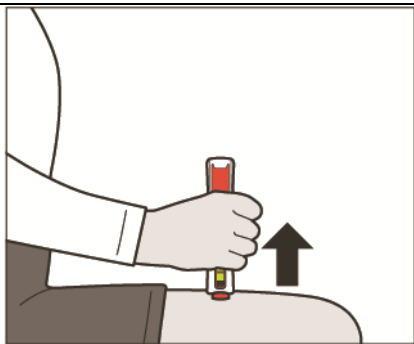


Figura F

b. Apăsați ferm și continuu pe stiloul injector (pen) în locul de injectare. Veți începe să auziți sunete ca niște „clicuri”. Acesta înseamnă că medicamentul este injectat (vezi Figura G).	 Figura G
c. Continuați să țineți apăsat ferm stiloul injector (pen) pe locul de injectare până când sunetele ca niște „clicuri” se opresc (vezi Figura H). ▲ Nu ridicați stiloul injector (pen) de pe locul de injectare până când nu se opresc sunetele ca niște „clicuri” și nu vedeți bifele verzi în fereastra de stare a injecției.	 Figura H
▲ Avertisment! Dacă nu auziți clicurile sau nu vedeți bifele verzi în fereastra de stare a injecției după ce încercați să injectați, se poate ca stiloul injector (pen) să se fi blocat și să nu vă fi efectuat injecția. În acest caz, trebuie să contactați medicul, asistenta sau farmacistul.	
Pasul 7: Scoateți stiloul injector (pen) Zinbryta din locul de injectare	
a. După ce clicurile s-au oprit, ridicați stiloul injector (pen) de pe locul de injectare. Capacul acului se va extinde pentru a acoperi acul și a-l bloca (vezi Figura I). • Dacă vedeți sânge la locul de injectare, ștergeți-l cu tamponul de tifon și aplicați un bandaj adeziv sau un plastru.	 Figura I
Pasul 8: Verificați pentru a vă asigura că a fost administrată întreaga doză de Zinbryta (vezi Figura J).	

- a. Verificați fereastra de stare a injecției. Ar trebui să vedeți bife verzi.
- b. Verificați fereastra pentru medicament. Ar trebui să vedeți un piston galben.



Figura J

După injecție

După utilizare – Părțile stiloului injector (pen) Zinbryta (vezi Figura K):

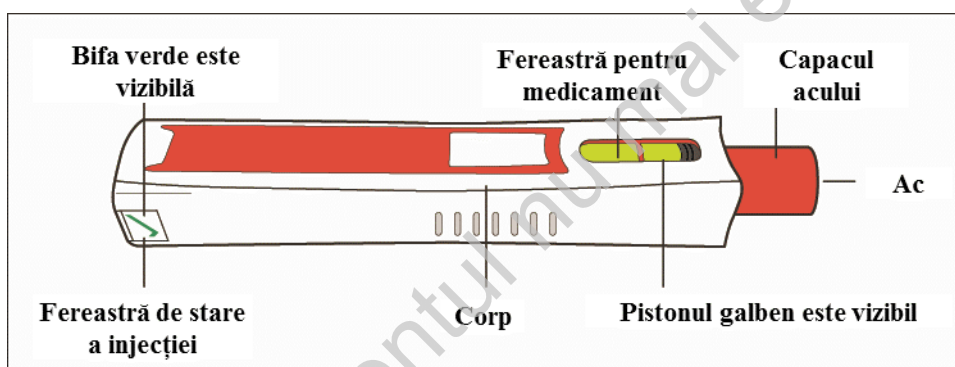


Figura K

Notă: După ce stiloul injector (pen) a fost scos din locul de injectare, capacul acului se va bloca pentru a proteja împotriva înțepăturilor cu acul. **Nu puneți capacul la loc pe stiloul injector (pen).**

Pasul 9: Eliminarea stilourilor injectoare (pen) Zinbryta utilizate

- Adresați întrebări medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale cu privire la modul corect de eliminare a stiloului injector (pen) utilizat.
- ⚠ Nu puneți capacul la loc pe stiloul injector (pen).**

Pasul 10: Îngrijirea locului de injecție

- Dacă este necesar, aplicați un tampon de tifon, un bandaj adeziv sau un plastru pe locul de injecție.

Păstrare

- Mediul de păstrare recomandat este refrigerarea controlată la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, în cutia originală închisă, pentru a fi protejat de lumină.
- Dacă este necesar, Zinbryta poate fi păstrat în ambalajul original închis, fără refrigerare, la temperaturi sub 30°C timp de cel mult 30 de zile.

- ▲ **Nu** puneți stiloul injector (pen) Zinbryta înapoi în frigider după ce a fost încălzit la temperatura camerei.
- ▲ A **nu** se congela sau expune la temperaturi înalte.
- A **nu se lăsa stiloul injector (pen) Zinbryta, precum și orice medicamente, la vederea și la îndemâna copiilor.**

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru daclizumab beta, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Sarcoidoză

Au fost raportate 12 cazuri de sarcoidoză, confirmate de profesioniști din domeniul sănătății, în cadrul studiilor clinice cumulate. Nu s-au raportat factori de risc sau etilogii alternative în niciunul dintre aceste cazuri. De asemenea, există un mecanism de acțiune plauzibil pentru apariția sarcoidozei din cauza efectelor imunomodulatoare ale daclizumab beta și implicării daclizumab beta în apariția altor evenimente imuno-mediate. Relația cauzală între daclizumab beta și sarcoidoză este considerată posibilă.

Colită

Au fost raportate 4 cazuri grave noi de colită, confirmate de profesioniști din domeniul sănătății, în această perioadă. Cumulat, au fost regăsite 24 cazuri de colită în cadrul studiilor clinice. Există un mecanism de acțiune plauzibil pentru apariția colitei din cauza proprietăților imunomodulatoare ale daclizumab beta și implicării daclizumab beta în apariția altor evenimente imuno-mediate. Relația cauzală între daclizumab beta și colită este posibilă.

Punctul 4.8 al RCP a fost revizuit pentru a se adăuga reacția adversă „sarcoidoză” cu categoria de frecvență „mai puțin frecvente” și reacția adversă „colită” cu categoria de frecvență „frecvente”.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru daclizumab beta, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin daclizumab beta este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.