

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Zinbryta 150 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Zinbryta 150 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 150 mg daklizumabu beta v 1 ml injekčného roztoku.

Každé naplnené injekčné pero obsahuje naplnenú injekčnú striekačku, ktorá obsahuje 150 mg daklizumabu beta v 1 ml injekčného roztoku.

Daklizumab beta je produkovaný v cicavčej bunkovej línii (NS0) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Bezfarebná až svetložltá, číra až mierne opaleskujúca kvapalina s pH 6.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zinbryta je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcimi formami sklerózy multiplex (RSM, relapsing forms of multiple sclerosis), u ktorých nebola primeraná odpoveď na liečbu aspoň dvoma typmi liečby modifikujúcej ochorenie (DMT, disease modifying therapy), a u ktorých je liečba akýmkoľvek iným typom DMT kontraindikovaná alebo inak nevhodná (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami s liečbou sklerózy multiplex.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Zinbryty je 150 mg podávaných subkutánne jedenkrát za mesiac.

Ak dôjde k vynechaniu dávky a od jej vynechania uplynú najviac 2 týždne, pacientov je potrebné poučiť, aby si neodkladne podali vynechanú dávku a potom pokračovali v pôvodnom mesačnom dávkovacom režime.

Ak dôjde k vynechaniu dávky a od jej vynechania uplynú viac ako 2 týždne, pacienti majú preskočiť vynechanú dávku, počkať na nasledujúcu plánovanú dávku a potom pokračovať v pôvodnom mesačnom dávkovacom režime.

Namiesto vynechanej dávky sa má naraz podať iba jedna dávka.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

V klinických štúdiách s daklizumabom beta bola obmedzená expozícia u pacientov starších ako 55 rokov. Nebolo stanovené, či títo pacienti reagujú odlišne v porovnaní s mladšími pacientmi.

Porucha funkcie obličiek

Daklizumab beta nebol testovaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Vzhľadom na to, že vylučovanie obličkami nie je hlavným spôsobom vylučovania, nepovažuje sa za nevyhnutné upravovať dávkovanie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Daklizumab beta nebol skúšaný u pacientov s poruchou funkcie pečene. Zinbryta sa nesmie používať u pacientov s existujúcou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Zinbryty u detí a dospievajúcich do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Zinbryta je určená na subkutánne použitie.

Odporúča sa, aby boli pacienti zacvičení v správnej technike samostatného podávania subkutánnej injekcie s použitím naplnenej injekčnej striekačky/naplneného injekčného pera. Obvyklými miestami pre subkutánne podanie injekcie sú stehno, brucho a zadná časť ramena.

Zinbryta má pripojenú ihlu. Naplnené injekčné striekačky/naplnené injekčné perá obsahujú len jednu dávku a po použití sa majú zlikvidovať.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Po vybratí z chladničky pred podaním injekcie sa má Zinbryta nechať zohriať na izbovú teplotu (20 – 30 °C) (približne 30 minút). Na zohriatie Zinbryty sa nesmú používať vonkajšie tepelné zdroje, ako napríklad horúca voda.

Tento liek sa nemá používať, ak:

- je striekačka/pero prasknutá/é alebo zlomená/é.
- je roztok zakalený alebo v ňom vidíte plávať častice.
- roztok nie je bezfarebný alebo svetložltý.
- pero spadlo alebo je viditeľne poškodené.

4.3 Kontraindikácie

Zinbryta sa nesmie používať u pacientov, ktorý majú v anamnéze závažnú precitlivosť (napr. anafylaxia alebo anafylaktoidné reakcie) na všetky formy daklizumabu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok Zinbryty uvedených v časti 6.1.

Existujúce ochorenie pečene alebo porucha funkcie pečene (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Poškodenie pečene

Vzhľadom na riziko poškodenia pečene je použitie Zinbryty obmedzené (pozri časť 4.1).

U pacientov liečených Zinbrytou bolo pozorované závažné poškodenie pečene, vrátane zvýšenia sérových transamináz a prípadov úmrtia v dôsledku autoimunitnej hepatitídy a fulminantného zlyhania pečene (pozri časť 4.8). Prípady sa vyskytli krátko po začatí liečby, u pacientov s opakovanými cyklami liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby.

Pred začatím liečby Zinbrytou je potrebné zistiť hodnoty transamináz (ALT a AST) a celkového bilirubínu v sére a u pacientov je potrebné vykonať skríning hepatitídy B (HBV) a hepatitídy C (HCV). Neodporúča sa začať liečbu u pacientov s ALT alebo AST $\geq$ ako 2-násobok hornej hranice normy (ULN, upper limit of normal) a liečba je kontraindikovaná u pacientov s existujúcou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s pozitívnym výsledkom testu na infekciu HBV alebo HCV sa odporúča konzultácia s lekárom so skúsenosťami s liečbou HBV alebo HCV. Neodporúča sa začať liečbu u pacientov s iným súbežným autoimunitným ochorením ako skleróza multiplex v anamnéze.

Počas liečby a počas 6 mesiacov po poslednej dávke Zinbryty je potrebné aspoň raz mesačne, a v čo najkratšom intervale pred každým podaním, a častejšie, ak je to klinicky indikované, kontrolovať u pacienta hodnoty transamináz v sére a hodnoty celkového biliurínu. U pacientov, ktorých hodnoty ALT alebo AST dosiahnu viac ako 3-násobok ULN, bez ohľadu na hodnoty bilirubínu, sa odporúča liečbu ukončiť.

Pacientov je potrebné informovať o riziku poškodenia pečene, nutnosti pravidelného sledovania a upozorniť ich na prejavy a príznaky, ktoré naznačujú poruchu funkcie pečene. Ak sa u pacienta vyskytnú klinické prejavy alebo príznaky poruchy funkcie pečene (napr. nevoľnosť neznámeho pôvodu, vracanie, bolesti brucha, únava, anorexia alebo žltáčka a/alebo tmavý moč), odporúča sa ihneď stanoviť hodnotu transamináz v sére, ak je to potrebné, ukončiť liečbu Zinbrytou a pacienta urýchlene odoslať k hepatológovi.

Ak sa nedosiahla primeraná odpoveď na liečbu alebo ak pacient nedodržiava požiadavku na predpísané sledovanie pečenevých testov, má sa zvážiť ukončenie liečby.

Je potrebné postupovať opatrne pri podávaní liekov so známym hepatotoxickým účinkom súbežne so Zinbrytou, vrátane voľnopredajných liekov alebo rastlinných výživových doplnkov (pozri časť 4.5).

V časti *Odborné poradenstvo* sú uvedené podrobnosti o príručke pre lekárov na zvládanie rizika poškodenia pečene a karte pacienta, ktoré sa odporúčajú používať spolu s týmto liekom.

Odborné poradenstvo

Všetci lekári, ktorí chcú predpísať Zinbrytu, musia byť oboznámení s príručkou pre lekárov na zvládanie rizika poškodenia pečene k tomuto lieku.

Lekár má prediskutovať s pacientmi riziko poškodenia pečene a poskytnúť im kartu pacienta.

Karta informuje pacientov o riziku závažného poškodenia pečene a jeho možných príznakoch, aby vedeli rozoznať situácie, v ktorých majú včas kontaktovať zdravotníckeho pracovníka. Okrem toho karta vysvetľuje potrebu sledovania funkcie pečene a poučuje pacienta o dôležitosti absolvovania krvných testov každý mesiac.

Kožné reakcie

Pri používaní Zinbryty boli hlásené kožné reakcie, niektoré závažné (napr. exfoliatívna vyrážka alebo dermatitída, toxická kožná vyrážka). Kožné reakcie zväčša ustúpili pri štandardnej starostlivosti, zahrňujúcej liečbu lokálnymi alebo systémovými kortikosteroidmi. Ak sa u pacienta objaví difúzna

alebo silne zápalová vyrážka, môže byť potrebné odporúčenie k dermatológovi a ukončenie liečby Zinbrytou (pozri časť 4.8).

Depresia

Zinbryta sa má podávať s opatrnosťou pacientom, ktorí prekonali depresívne poruchy alebo nimi trpia. Pacienti liečení Zinbrytou majú byť poučení, aby v prípade akýchkoľvek príznakov vzniku alebo zhoršenia depresie a/alebo v prípade samovražedných sklonov, o tom ihneď informovali predpisujúceho lekára. Ak sa u pacienta rozvinie ťažká depresia a/alebo samovražedné sklony, má sa zvážiť ukončenie liečby Zinbrytou (pozri časť 4.8).

Infekcie

Pri používaní Zinbryty boli hlásené infekčné ochorenia, niektoré závažné (napr. zápal pľúc a zápal priedušiek). V prípade závažnej infekcie môže byť nevyhnutné pozastaviť liečbu Zinbrytou do ústupu infekcie.

U pacientov liečených Zinbrytou boli hlásené infekcie tuberkulózy. U pacientov, ktorí mali tuberkulózu alebo žijú v lokalitách s endemickým výskytom tuberkulózy, sa má pred začatím liečby vykonať skrining aktívnej tuberkulózy a pacienti majú byť počas liečby monitorovaní.

U pacientov s ťažkou aktívnou infekciou sa má zvážiť odklad začiatku liečby Zinbrytou (pozri časť 4.8).

Zinbryta nebola skúšaná u pacientov s imunodeficientnými syndrómami.

Autoimunitná hemolytická anémia

U pacientov liečených Zinbrytou bola hlásená autoimunitná hemolytická anémia, ktorá odznela po štandardnej liečbe a pri ukončení užívania Zinbryty.

Ak sa u pacienta rozvinú prejavy alebo príznaky autoimunitnej hemolytickej anémie (napr. bledosť, únava, tmavý moč, žltacka, dýchavičnosť), zvážte návštevu odborného lekára a ukončenie liečby Zinbrytou (pozri časť 4.8).

Gastrointestinálne poruchy

Pri používaní Zinbryty boli hlásené kolitídy. S ukončením liečby Zinbrytou a pri štandardnej liečbe kolitída ustúpila. U pacientov s príznakmi kolitídy (napr. bolesti brucha, horúčka, pretrvávajúca hnačka) je vhodné odporučiť pacienta k odbornému lekárovi (pozri časť 4.8).

Lymfopénia

Počas klinických štúdií so Zinbrytou bola zistená väčšinou mierna až stredne ťažká lymfopénia ($\geq 500/\text{mm}^3$). Pretrvávajúca ťažká lymfopénia ($< 500/\text{mm}^3$) nebola pozorovaná v klinických štúdiách so Zinbrytou. Ako preventívne opatrenie sa však odporúča sledovať kompletný krvný obraz každé 3 mesiace.

Riziko progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) súvisiace s liečbou Zinbrytou nebolo stanovené.

Upozornenia týkajúce sa pomocných látok

Tento liek obsahuje 0,14 mmol sodíka v dávke. V podstate obsahuje zanedbateľné množstvo sodíka a môžu ho užívať pacienti na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nepredpokladá sa, že Zinbryta prechádza metabolizmom pečenejovými enzýmami, ani že je vylučovaná obličkami. O súbežnom použití Zinbryty a symptomatickej liečby SM je obmedzené množstvo údajov.

Poškodenie pečene

Prípady poškodenia pečene sa vyskytli u pacientov, ktorí dostávali Zinbrytu s ďalšími hepatotoxickými liekmi, hoci úloha týchto liekov je nejasná. Je potrebná opatrnosť pri podávaní liekov so známym hepatotoxickým účinkom súbežne so Zinbrytou, vrátane voľnopredajných liekov a rastlinných výživových doplnkov (pozri časť 4.4).

Imunizácia

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými vakcínami počas liečby Zinbrytou nebola preskúmaná. Očkovanie živými vakcínami sa neodporúča počas liečby a ešte 4 mesiace po ukončení liečby.

V klinickej štúdii u pacientov (n=90), ktorí dlhodobo používali Zinbrytu, nastúpila adekvátna imunitná odpoveď na inaktivovanú trivalentnú vakcínu proti sezónnej chrípke. Magnitúda imunitnej odpovede na vakcínu proti sezónnej chrípke a podiel pacientov so sérokonverziou a séroprotekciami bol rovnaký ako u zdravých dobrovoľníkov. Pacienti používajúci Zinbrytu môžu byť očkovaní neživými vakcínami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití Zinbryty u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Zinbryta sa má používať v gravidite, iba pokiaľ potenciálny prínos liečby prevyšuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Dostupné toxikologické údaje u laktujúcich opíc druhu *Cynomolgus* preukázali vylučovanie daklizumabu beta do mlieka (ďalšie podrobnosti pozri v časti 5.3). Nie je známe, či sa Zinbryta vylučuje do ľudského mlieka. Hoci ľudské IgG sa vylučujú do ľudského mlieka, publikované údaje naznačujú, že protilátky z materského mlieka neprechádzajú do obehu novorodencov a dojčiat v podstatnom množstve. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Ak chce žena počas používania Zinbryty dojčiť, má sa zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách nebol podľa indexov plodnosti zaznamenaný vplyv na mužskú alebo ženskú plodnosť (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch Zinbryty na ľudskú plodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zinbryta nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V placebom kontrolovanej štúdii (štúdia SELECT) 417 pacientov dostávalo Zinbrytu (150 mg, n=208; 300 mg, n=209; každé 4 týždne) najviac 1 rok. V aktívnej kontrolovanej štúdii (štúdia DECIDE) 919 pacientov dostávalo Zinbrytu (150 mg každé 4 týždne) a 922 pacientov dostávalo interferón beta-1a intramuskulárne (30 mikrogramov týždenne) najmenej 2 roky a najviac 3 roky.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie u pacientov používajúcich Zinbrytu, ktoré viedli k ukončeniu liečby, boli pečenevé reakcie vrátane zvýšených transamináz v sére (5 %) a kožné reakcie (4 %) (pozri časť 4.4).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pri používaní Zinbryty boli vyrážka, zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT), depresia, zápal nosohltana, infekcia horných dýchacích ciest, chrípka, orofaryngeálna bolesť a lymfadenopatia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené ako termíny preferované MedDRA v triedach orgánových systémov MedDRA podľa ich frekvencie a výskytu. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvádzané v poradí s klesajúcou závažnosťou. Výskyt nežiaducich reakcií je vyjadrený podľa nasledovných kategórií:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- Neznáme (z dostupných údajov)

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené pre Zinbrytu 150 mg

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest†	Veľmi časté
	Zápal nosohltana†	Veľmi časté
	Zápal pľúc	Časté
	Infekcia dýchacích ciest	Časté
	Zápal priedušiek	Časté
	Vírusová infekcia	Časté
	Chríпка†	Časté
	Zápal hrtana	Časté
	Tonzilitída†	Časté
	Zápal hltana	Časté
	Folikulitída	Časté
	Nádcha*	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfadenopatia†	Časté
	Lymfadenitída	Časté
	Anémia*	Časté
	Autoimunitná hemolytická anémia	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Sarkoidóza	Menej časté
Psychické poruchy	Depresia*	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Orofaryngeálna bolesť†	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Časté
	Kolitída	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Dermatitída	Časté
	Kožná alergia	Časté
	Ekzém†	Časté
	Psoriáza	Časté
	Seboroická dermatitída†	Časté
	Exfoliácia kože	Časté
	Vyrážka*†	Časté
	Makulopapulárna vyrážka	Časté
	Akné†	Časté
	Erytém	Časté
	Svrbenie	Časté
	Suchá koža	Časté
	Exfoliatívna vyrážka	Menej časté
	Toxická kožná vyrážka	Menej časté
	Numulárny ekzém	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Horúčka*	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšené hodnoty transamináz	Veľmi časté
	Autoimunitná hepatitída	Menej časté
	Fulminantná hepatitída	Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Abnormálne pečevové testy	Veľmi časté
	Znížený počet lymfocytov	Časté

*Pozorovaný o ≥ 2 % vyšší výskyt ako u placebo.

†Pozorovaný o ≥ 2 % vyšší výskyt ako u interferónu beta-1a (intramuskulárne).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Poškodenie pečene

U pacientov liečených Zinbrytou sa vyskytlo závažné poškodenie pečene vrátane smrteľnej autoimunitnej hepatitídy a fulminantného zlyhania pečene. U 1,7 % pacientov v klinických skúšaní boli pozorované závažné reakcie vrátane autoimunitnej hepatitídy, hepatitídy a žltacky.

V klinických štúdiách sa zvýšenie transamináz v sére objavilo kedykoľvek počas liečby a počas 6 mesiacov od poslednej dávky Zinbryty. U väčšiny pacientov bolo zvýšenie mierne, nižšie alebo rovné 3 x ULN a upravili sa spontánne. V klinických skúšaníach bol u pacientov liečených Zinbrytou častejšie hlásený väčší výskyt zvýšenia ALT alebo AST v porovnaní s placebom alebo s interferónom beta-1a (intramuskulárne). K ukončeniu liečby z dôvodu porúch pečene súvisiacich s liečbou došlo u 5 % pacientov liečených Zinbrytou a u 4 % pacientov liečených interferónom beta-1a (intramuskulárne).

Tabuľka 2. Kumulatívny výskyt zvýšených vrcholových hodnôt ALT alebo AST (na základe laboratórnych údajov) pozorovaný v klinických skúšaníach

	Daklizumab 150 mg (n=1 943)	Interferón beta-1a (n=922)	Placebo (n=204)
Celková expozícia (osoba-rok)	7 011	1 884	210
≥ 3 x ULN	13,6%	8,5%	3,4%
> 5 x ULN	9,0%	3,4%	0,5%
> 10 x ULN	4,3%	1,3%	0,0%
> 20 x ULN	1,4%	0,4%	0,0%
AST alebo ALT ≥ 3 x ULN a celkový bilirubín ≥ 2 x ULN	0,77%	0,1%	0,5%

Kožné reakcie

V klinických štúdiách Zinbryta viedla k zvýšenému výskytu kožných reakcií [18 % oproti 13 % (placebo); 37 % oproti 19 % (interferón beta-1a (intramuskulárne))] a závažných kožných reakcií [< 1 % oproti 0 % (placebo); 2 % oproti < 1 % (interferón beta-1a (intramuskulárne))] v porovnaní s placebom a interferónom beta-1a (intramuskulárne).

Najčastejšími kožnými reakciami boli vyrážka, dermatitída a ekzém. Väčšina pacientov mala kožné reakcie mierneho alebo stredne ťažkého stupňa. U 4 % pacientov došlo k ukončeniu liečby Zinbrytou z dôvodu kožných reakcií.

Depresia

V klinických štúdiách Zinbryta viedla k zvýšenému výskytu depresie [5 % oproti 1 % (placebo); 8 % oproti 6 % (interferón beta-1a (intramuskulárne))]; výskyt závažných reakcií depresie bol so Zinbrytou < 1 %.

Infekcie

V klinických štúdiách Zinbryta viedla k zvýšenému výskytu infekcií [50 % oproti 44 % (placebo) a 65 % oproti 57 % (interferón beta-1a (intramuskulárne))] a závažných infekcií [3 % oproti 0 % (placebo); 4 % oproti 2 % (interferón beta-1a (intramuskulárne))] v porovnaní s placebom a interferónom beta-1a (intramuskulárne). Najčastejšími druhmi infekcie boli infekcie horných dýchacích ciest a vírusové infekcie. Priemerná dĺžka trvania bola u jednotlivých liečebných skupín podobná. Miera infekcií a závažných infekcií sa v priebehu času nezvýšila. Väčšina pacientov s infekciami pokračovala v liečbe Zinbrytou. K ukončeniu liečby Zinbrytou pre infekcie došlo u < 1 %.

Autoimunitná hemolytická anémia

Autoimunitná hemolytická anémia bola hlásená u < 1 % pacientov liečených Zinbrytou v klinických štúdiách.

Gastrointestinálne poruchy

V klinických štúdiách bol hlásený zvýšený výskyt závažnej kolitídy (< 1 %) u pacientov liečených Zinbrytou.

Lymfadenopatia

V klinických štúdiách Zinbryta viedla k zvýšenému výskytu lymfadenopatie s nástupom v priebehu liečby. K ukončeniu liečby z dôvodu lymfadenopatie došlo u < 1 % pacientov liečených Zinbrytou. Väčšina pacientov s lymfadenopatiou pokračovala v liečbe Zinbrytou a vo väčšine prípadov došlo k zotaveniu do 3 mesiacov.

Imunogenicita

V štúdií DECIDE (pozri časť 5.1) boli u pacientov testované protilátky proti lieku (daklizumab beta) v 4. týždni a potom približne každé 3 mesiace. U 19 % (175/913) pacientov v štúdií boli pozorované protilátky proti lieku, ktoré sa vytvorili počas liečby, a u 8 % (71/913) pacientov boli pozorované neutralizačné protilátky. Vo väčšine prípadov protilátky proti lieku vytvorené počas liečby boli prechodnou odpoveďou (12 % [110/913]) a u zvyšnej menšiny (7 % [65/913]) boli pretrvávajúce. Spomedzi hodnotených pacientov bola väčšinou tvorba neutralizačných protilátok počas liečby prechodná (6 % [56 z 913]) a u 2 % pacientov bola pretrvávajúca (15 z 913). Tvorba protilátok proti lieku a neutralizačných protilátok počas liečby sa vyskytovala prevažne počas prvého roka liečby a frekvencia takejto odpovede na liečbu klesala s pokračujúcou liečbou Zinbrytou.

U pacientov s neutralizačnými protilátkami sa klírens daklizumabu beta zvýšil v priemere o 19 % (pozri časť 5.2). Tvorba protilátok proti lieku alebo neutralizačných protilátok sa neprejavila žiadnou zjavnou klinickou odpoveďou, nežiaducimi reakciami a neovplyvnila farmakodynamický profil daklizumabu beta.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nahlásené skúsenosti s predávkovaním sú obmedzené. Bezpečnosť dávok nad 300 mg podaných subkutánne a 400 mg podaných intravenózne nebola hodnotená. Nižšie dávky boli dobre znášané bez známok akútnej toxicity. Pri prekročení uvedených hodnôt sa v súlade s bezpečnostným profilom daklizumabu beta očakávajú u pacientov s SM možné nežiaduce reakcie.

Liečba

V prípade predávkovania môže byť u pacientov potrebná lekárska starostlivosť a má im byť poskytnutá náležitá podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory interleukínov, ATC kód: L04AC01

Mechanizmus účinku

Daklizumab beta je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1, ktorá sa viaže na antigén CD25 (IL-2R α) a zabraňuje väzbe IL-2 na CD25. Daklizumab beta moduluje signalizáciu IL-2 blokovaním vysoko afinitného receptora IL-2 závislého od antigénu CD25, čoho výsledkom sú vyššie hladiny IL-2 dostupné na signalizáciu cez stredne afinitný receptor IL-2. Kľúčové účinky takejto modulácie dráhy receptora IL-2, ktoré potenciálne súvisia s terapeutickými účinkami daklizumabu beta pri SM, zahŕňajú selektívny antagonizmus v odpovediach aktivovaných T-buniek a expanziu imunoregulačných CD56^{svetlé} NK (natural killer)-buniek, čím bolo preukázané selektívne zníženie aktivovaných T-buniek. Predpokladá sa, že spoločne tieto imunomodulačné účinky daklizumabu beta znižujú patológiu CNS pri SM, čím znižujú výskyt relapsov a progresiu zneschopenia.

Farmakodynamické účinky

V klinických štúdiách boli farmakodynamické účinky Zinbryty 150 mg podávanej subkutánne každé 4 týždne konzistentné s moduláciou signalizácie receptora IL-2, čo potvrdilo rýchle a trvalé nasýtenie cieľových receptorov CD25 na cirkulujúcich T-bunkách a trvalé približne dvojnásobné zvýšenie koncentrácie IL-2 v sére. Okrem toho bolo do dvoch týždňov od prvej dávky zaznamenané zvýšenie CD56^{svetlé} NK-buniek a zníženie regulačných T-buniek (definované ako CD4⁺CD127^{nízke} FoxP3⁺ T-bunky) so stálym 5-násobným zvýšením CD56^{svetlé} NK-buniek oproti vstupným hodnotám a približne 60 % znížením regulačných T-buniek v liečebnej fáze s návratom na vstupné hodnoty približne po 20 - 24 týždňoch od poslednej dávky. Počas liečby Zinbrytou zostal priemerný počet imunitných buniek hlavných podtypov (T-, B- a NK-bunky) v normálnych hodnotách; celkové počty lymfocytov, T- a B-buniek klesli počas prvého roka liečby v priemere o ≤10 % oproti vstupnej hodnote. Celkový počet lymfocytov sa vrátil na vstupné hodnoty približne 8 – 12 týždňov po poslednej dávke Zinbryty (150 mg). Celkové počty lymfocytov < 0,8 x 10⁹ buniek/l ([Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich udalostí – CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)] 2. stupeň, aspoň jedno meranie) boli zistené u 4 % pacientov na placebe a u 5 % pacientov liečených Zinbrytou v štúdiu SELECT a u 9 % pacientov liečených interferónom beta-1a (intramuskulárne) a u 8 % pacientov liečených Zinbrytou v štúdiu DECIDE. Celkový počet NK-buniek sa zvýšil približne 1,5-krát v dôsledku zmeny CD56^{svetlé} NK-buniek.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Zinbryty bola preukázaná u pacientov s RSM v dvoch štúdiách (SELECT a DECIDE). Štúdia SELECT bola dvojito zaslepená randomizovaná placebom kontrolovaná štúdia so Zinbrytou 150 mg (n=208) alebo 300 mg (n=209) oproti placebo (n=204) podávanými každé 4 týždne počas 52 týždňov. Štúdia DECIDE bola dvojito zaslepená randomizovaná aktívne kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami so Zinbrytou 150 mg každé 4 týždne (n=919) oproti interferónu beta-1a (intramuskulárne) 30 mikrogramov týždenne (n=922) podávanými minimálne 2 a maximálne 3 roky (od 96 do 144 týždňov). Dizajn štúdií a vstupné kritériá sú uvedené v Tabuľke 3.

Tabuľka 3: Dizajn a vstupné kritériá štúdie SELECT a štúdie DECIDE

Názov štúdie	SELECT	DECIDE
Dizajn štúdie		
Liečba	52 týždňov	96 až 144 týždňov
Priebeh ochorenia	Pacienti s RSM, minimálne 1 relapsom (klinický a/alebo na MR) počas roka pred randomizáciou a so skóre EDSS od 0 do 5,0. V prípade štúdie DECIDE boli potrebné minimálne 2 relapsy (z ktorých jeden bol klinický) v priebehu predchádzajúcich 3 rokov.	
Vstupné kritériá		
Priemerný vek (roky)	35,7	36,3
Priemerná dĺžka trvania ochorenia (roky)	4,1	4,2

Priemerný počet relapsov v priebehu 12 mesiacov pred štúdiou	1,4	1,6
Priemerné skóre EDSS	2,5	2,0
Percento s EDSS $\geq$ 3,5	36 %	30 %
Percento s $\geq$ 1 Gd-zvýrazňujúcou sa léziou (priemer)	44 % (1,8)	46 % (2,1)
Percento s $\geq$ 2 relapsmi v roku pred štúdiou	31 %	46 %
Percento pred použitím DMT (%)	20 %	41 %

Výsledky štúdie SELECT sú uvedené v Tabuľke 4. Liečba Zinbrytou 150 mg každé 4 týždne oproti placebo značne znížila ročnú mieru relapsov (annualised relapse rate, ARR) a riziko relapsu v porovnaní s placebom. Okrem toho sa u pacientov liečených Zinbrytou pozoroval štatisticky významný účinok na potvrdenú progresiu zneschopnenia v priebehu 24 týždňov s pomerom rizík 0,24 [95 % IS: 0,09; 0,63]. Dávka 300 mg nepriniesla ďalší prospech v porovnaní s dávkou 150 mg.

Tabuľka 4: Klinická štúdia SELECT a výsledky MR (za 52 týždňov)

	Placebo	Zinbryta 150 mg	hodnota p
Klinické ukazovatele			
Počet pacientov	196	201	
Ročná miera relapsov	0,458	0,211	
Pomer relatívnych rizík [95 % IS]		0,461 [0,318; 0,668]	p<0,0001
Percento pacientov bez relapsu	64 %	81 %	
Pomer rizík* [95 % IS]		0,45 [0,30; 0,67]	p<0,0001
Percento s potvrdenou progresiou zneschopnenia za 24 týždňov	11 %	2,6 %	
Pomer rizík [95 % IS]		0,24 [0,09; 0,63]	p=0,0037
Percento s potvrdenou progresiou zneschopnenia za 12 týždňov	13 %	6 %	
Pomer rizík [95 % IS]		0,43 [0,21; 0,88]	p=0,0211
Priemerná zmena fyzického skóre MSIS-29	Zhoršenie o 3,0 body	Zlepšenie o 1,0 bod	p=0,0008
MR ukazovatele[#]			
Priemerný počet nových alebo novozväčšených T2-hyperintenzívnych lézií	8,13	2,4	
Priemerný pomer lézií [95 % IS]		0,30 [0,22; 0,40]	p<0,0001
Priemerný počet nových T1 Gd-zvýrazňujúcich sa lézií od 8 do 24 týždňov (na mesačných snímkach MR)	4,79	1,46	
Priemerný pomer lézií [95 % IS]		0,31 [0,20; 0,48]	p<0,0001

*Pomer rizík pre riziko relapsu.

[#]V analýze MR nálezov bol použitý hodnotiteľný súbor údajov pre každý ukazovateľ; T1 Gd-zvýraznené: populácia s intenzívnym MR sledovaním.

Výsledky štúdie DECIDE sú zobrazené v Tabuľke 5 a na Obrázkoch 1 - 2. Zinbryta značne znižovala ARR a riziko relapsu v porovnaní s pacientmi liečenými interferónom beta-1a (intramuskulárne). Okrem toho sa u pacientov liečených Zinbrytou pozoroval štatisticky významný účinok na potvrdenú progresiu zneschopnenia v priebehu 24 týždňov s pomerom rizík 0,73 [95 % IS: 0,55; 0,98]. V 96. týždni došlo pri používaní Zinbryty k štatisticky významnému zníženiu počtu nových alebo novozväčšených T2-hyperintenzívnych lézií, počtu nových T1 Gd-zvýrazňujúcich sa lézií a priemerného počtu nových T1-hypointenzívnych lézií. Zinbryta okrem toho obmedzila klinicky významné zhoršenie vplyvu SM na fyzický stav hodnoteného pacientmi (zhoršenie fyzického skóre MSIS-29 o $\geq 7,5$ bodu od vstupnej hodnoty do 96. týždňa) oproti interferónu beta-1a (intramuskulárne).

Tabuľka 5: Klinické a MR výsledky štúdie DECIDE (96 až 144 týždňov) (Hodnoty predstavujú výsledky za 96 týždňov, ak nie je uvedené inak.)

	Interferón beta-1a (intramuskulárne) 30 mikrogramov	Zinbryta 150 mg	hodnota p
Klinické ukazovatele			
Počet pacientov	922	919	
Ročná miera relapsov*	0,393	0,216	
Pomer relatívnych rizík* [95 % IS]		0,550 [0,469; 0,645]	p<0,0001
Percento pacientov bez relapsu	59 %	73 %	
Pomer rizík [#] * [95 % IS]		0,59 [0,50; 0,69]	p<0,0001
Percento s potvrdenou progresiou zneschopnenia za 24 týždňov	12 %	9 %	
Pomer rizík* [95 % IS]		0,73 [0,55; 0,98]	p=0,03
Percento s potvrdenou progresiou zneschopnenia za 12 týždňov	14 %	12 %	
Pomer rizík* [95 % IS]		0,84 [0,66; 1,07]	p=0,16
Percento pacientov s klinicky významným zhoršením fyzického skóre MSIS-29 (≥ 7,5 bodu)	23 %	19 %	
Pomer pravdepodobnosti [95 % IS]		0,76 [0,60; 0,95]	p=0,018
MR ukazovatele[†]			
Priemerný počet nových alebo novozväčšených T2- hyperintenzívnych lézií	9,44	4,31	
Priemerný pomer lézií [95 % IS]		0,46 [0,39; 0,53]	p<0,0001
Priemerný počet nových T1 Gd- zvýrazňujúcich sa lézií	1,0	0,4	
Pomer pravdepodobnosti [95 % IS]		0,25 [0,20; 0,32]	p<0,0001
Priemerný počet nových T1- hypointenzívnych lézií	4,43	2,13	
Priemerný pomer lézií [95 % IS]		0,48 [0,42; 0,55]	p<0,0001

*Ukazovatele miery a zníženia rizika sú vypočítané za obdobie liečby do 144 týždňov.

[#]Pomer rizík pre riziko relapsu.

[†]V analýze MR nálezov bol použitý hodnotiteľný súbor údajov pre každý MR ukazovateľ.

Analýzy podskupín štúdií SELECT a DECIDE preukázali konzistentný účinok Zinbryty v porovnaní s placebom a interferónom beta-1a (intramuskulárne) v podskupinách definovaných demografickými kritériami a charakteristikami ochorenia SM. V podskupinovej analýze štúdie DECIDE bolo pozorované štatisticky významné zníženie oproti interferónu beta-1a (intramuskulárne) týkajúce sa ARR a počtu nových alebo novozväčšených T2-hyperintenzívnych lézií v podskupinách pacientov (pohlavie, vek, DMT pred liečbou SM a úrovne aktivity ochorenia).

Aj keď sa účinok na progresiu zneschopnenia pozoroval najmä u pacientov so vstupnou hodnotou EDSS < 3,5, dôkazy o účinnosti boli zjavné i u pacientov s relapsujúcou sekundárne progresívnou SM (SPSM) definovanou vstupnou hodnotou EDSS $\geq$ 3,5 a aspoň jedným z nasledujúcich kritérií: 24-týždňové potvrdené zhoršovanie EDSS alebo $\geq$ 20 % pokles v teste chôdze na 8 m (Timed 25-foot Walk, T25FW), alebo $\geq$ 20 % pokles v teste 9-Hole Peg (9-HPT).

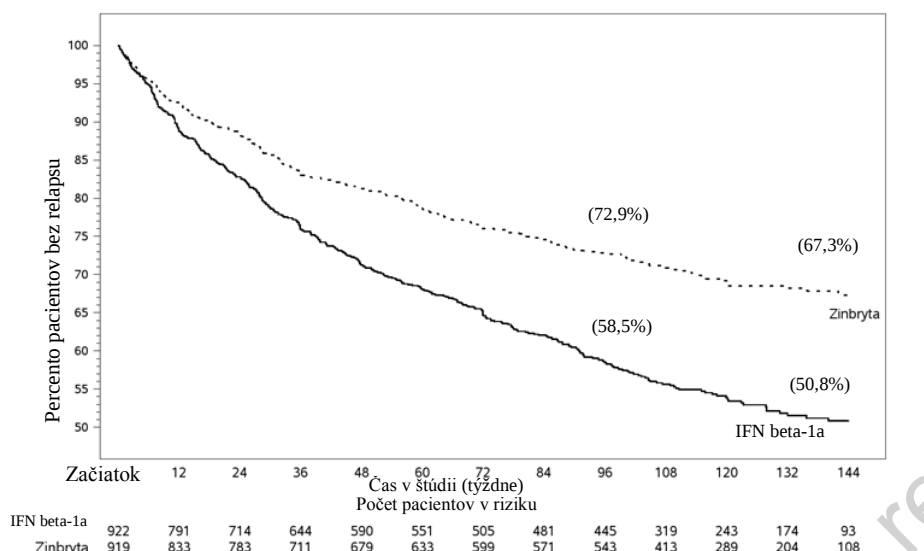
Účinnosť u pacientov s vysokou aktivitou ochorenia

Vysoká aktivita ochorenia bola definovaná nasledovne:

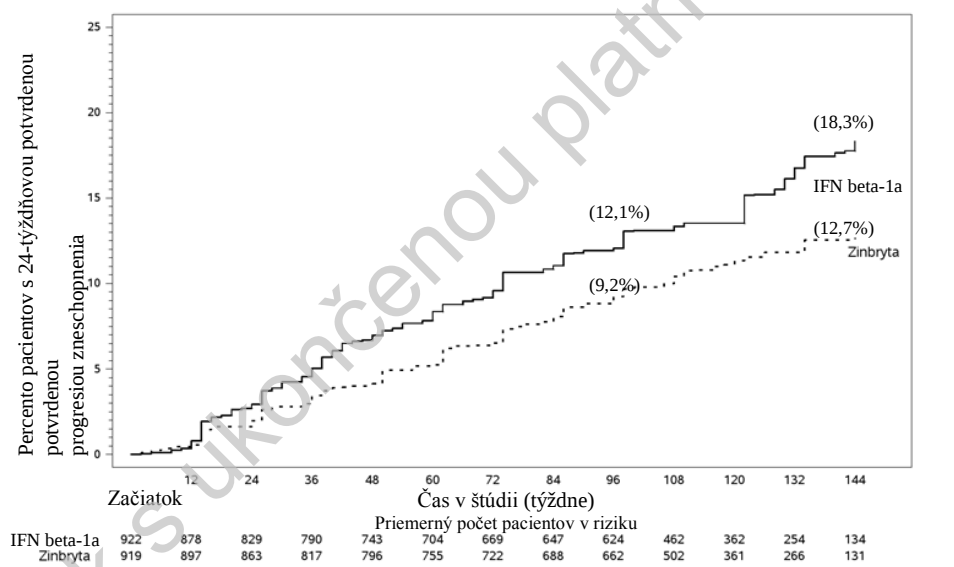
- pacienti s 2 alebo viacerými relapsmi počas 1 roka a s 1 alebo viacerými Gd-zvýrazňujúcimi sa léziami na MR mozgu alebo
- pacienti, ktorí nereagovali na úplný a adekvátny priebeh (najmenej 1 rok) predchádzajúcej liečby DMT, u ktorých došlo v predchádzajúcom roku k aspoň 1 relapsu počas liečby a mali aspoň 9 T2-hyperintenzívnych lézií na kraniálnej MR alebo aspoň 1 Gd-zvýrazňujúcu sa léziu alebo u ktorých sa nezmenil, prípadne sa zvýšil počet relapsov v predchádzajúcom roku v porovnaní s predchádzajúcimi 2 rokmi.

Údaje z klinického skúšania zo štúdie DECIDE preukázali konzistentné účinky liečby v podskupine s vysokoaktívnym ochorením. V porovnaní s interferónom beta-1a intramuskulárne (n=440) viedla Zinbryta (n=404) k zníženiu ARR (pomer relatívnych rizík 0,52; [95 % IS: 0,42; 0,64], $p < 0,0001$), počtu nových alebo novozväčšených T2-hyperintenzívnych lézií (priemerný pomer lézií 0,46 [95 % IS: 0,37; 0,57], $p < 0,0001$) a 24-týždňovej potvrdenej progresie zneschopnenia (pomer rizík 0,60 [95 % IS: 0,40; 0,89], $p = 0,012$).

Obrázok 1: Percento pacientov bez relapsu (štúdia DECIDE)



Obrázok 2: Podiel pacientov s 24-týždňovým potvrdením zneschopnenia (štúdia DECIDE)



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zinbrytou v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe sklerózy multiplex (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika daklizumabu beta je dobre popísaná dvojkompartmentovým modelom s absorpciou a elimináciou prvého radu.

Absorpcia

Po subkutánnom podávaní daklizumabu beta bol priemerný čas dosiahnutia maximálnych koncentrácií v sére (T_{max}) v rozmedzí od 5 do 7 dní. Absolútna biologická dostupnosť daklizumabu beta 150 mg podávaného subkutánne bola približne 90 % na základe farmakokinetickej analýzy subkutánneho a intravenózneho dávkovania u populácie krížovej štúdie.

Distribúcia

Po subkutánnom podávaní daklizumabu beta 150 mg každé 4 týždne dosiahli sérové koncentrácie daklizumabu beta rovnovážny stav po 4. dávke a daklizumab beta sa akumuloval približne na 2,5-násobok v porovnaní s jednorazovou dávkou. V rovnovážnom stave bola priemerná maximálna koncentrácia daklizumabu beta (C_{max}) v sére približne 30 mikrogramov/ml, minimálna koncentrácia (C_{min}) v sére približne 15 mikrogramov/ml a plocha pod časovou krivkou koncentrácie pre intervaly dávkovania (AUC_{tau}) približne 640 deň*mikrogramov/ml s variabilitou medzi pacientmi (% CV) približne 40 %.

Na základe farmakokinetickej analýzy populácie krížovej štúdie je rovnovážny objem distribúcie daklizumabu beta 6,34 l u pacienta s hmotnosťou 68 kg (približná stredná hodnota hodnotených pacientov). Tento malý objem distribúcie naznačuje, že daklizumab beta je primárne obmedzený na vaskulárny a intersticiálny priestor.

Biotransformácia

Presná metabolická dráha daklizumabu beta nebola charakterizovaná. Predpokladá sa, že daklizumab beta sa ako monoklonálna protilátka IgG1 katabolizuje na peptidy a aminokyseliny rovnakým spôsobom ako endogénny IgG. Nepredpokladá sa, že daklizumab beta prechádza metabolizmom pečevnými enzýmami, ako sú izoenzýmy CYP (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Nepredpokladá sa, že daklizumab beta sa ako monoklonálna protilátka IgG1 vylučuje obličkami.

Na základe farmakokinetickej analýzy populácie krížovej štúdie je klírens daklizumabu beta 0,212 l/deň s konečnou hodnotou biologického polčasu rozpadu približne 21 dní. Klírens daklizumabu beta u pacientov s neutralizačnými protilátkami bol v priemere o 19 % vyšší (pozri časť 4.8 Imunogenita).

Linearita/nelinearita

V súlade s výsledkami jednotlivých štúdií naznačila farmakokinetická analýza populácie krížovej štúdie, že expozícia daklizumabu beta je vyššia ako úmerná dávke od 50 mg do 100 mg pri subkutánnom podaní a je úmerná dávke od 100 mg do 300 mg pri subkutánnom podaní.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V rámci skúmaných režimov daklizumabu beta 150 mg a 300 mg podávaného subkutánne každé 4 týždne u pacientov s SM nebol jasný vzťah medzi expozíciou daklizumabu beta a ukazovateľmi klinickej účinnosti (ARR, T2 lézie a Gd-zvýrazňujúce sa lézie) alebo ukazovateľmi bezpečnosti (stav závažnej infekcie, stredne ťažká až ťažká nežiaduca kožná reakcia a AST/ALT >5-násobok hornej hranice normy).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na hodnotenie farmakokinetiky daklizumabu beta u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Nepredpokladá sa vylučovanie daklizumabu beta obličkami alebo cez metabolizmus pečevnými enzýmami (pozri časť 4.2).

Hmotnosť

Na základe farmakokinetickej analýzy populácie krížovej štúdie za menej ako 40 % variabilitou medzi pacientmi v klírense daklizumabu beta bola telesná hmotnosť. V štúdií DECIDE neboli pozorované

žiadne významné rozdiely v klinickej účinnosti alebo bezpečnosti u podskupín pacientov s SM v hmotnostnom kvartile.

Vek a pohlavie

Na základe farmakokinetickej analýzy populácie krížovej štúdie nebola farmakokinetika daklizumabu beta ovplyvnená vekom (rozmedzie: od 18 do 66 rokov; n=1 670) alebo pohlavím (n = 567 mužov a 1 103 žien).

Rasa

Medzi japonskými a kaukazskými zdravými dobrovoľníkmi neboli pozorované farmakokinetické rozdiely.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie bezpečnosti sa uskutočnili u opíc druhu *Cynomolgus* z dôvodu druhej špecificity daklizumabu beta, ktorý sa viaže iba na CD25 u ľudí alebo primátov.

Karcinogenéza

Štúdie karcinogenity s daklizumabom beta sa neuskutočnili. Počas dvoch 9-mesačných štúdií neboli na opiciach pozorované preneoplastické alebo neoplastické tkanivá.

Mutagenéza

Štúdie genotoxicity sa neuskutočnili.

Reprodukčná toxicita

Daklizumab beta neovplyvnil reprodukčnú schopnosť u samíc a samcov opíc druhu *Cynomolgus* (AUC pri samiciach a samcoch bola až 85- a 100-krát vyššia, v rovnakom poradí, ako expozícia pri klinickej dávke). Vývoj mláďat nebol ovplyvnený a nebola dokázaná teratogenita. Daklizumab beta nemal žiadny vplyv na prenatalný a postnatalný vývoj potomstva do 6 mesiacov. Expozícia (AUC) v týchto štúdiách bola v rozmedzí od 55- do 140-násobku expozície pozorovanej pri klinickej dávke. Daklizumab beta bol zaznamenaný v mlieku 11 zo 14 laktujúcich opíc v množstvách, ktoré boli <0,122 % hodnôt nameraných v materskom sére, pričom u mláďat neboli pozorované žiadne nežiaduce reakcie.

Toxikológia

V dvoch 9-mesačných štúdiách vykonaných na opiciach druhu *Cynomolgus* bol daklizumab beta podávaný subkutánne každé dva týždne v dávke 10-200 mg/kg. Chronické podávanie daklizumabu beta vo všetkých dávkach zvýšilo výskyt kožných nálezov (v porovnaní s nálezmi pozorovanými na kontrolných zvieratách). Tieto nálezy (suché, červené vyvýšené škvrnité miesta na koži v porovnaní s kontrolnými subjektmi, ktoré na mikroskopickú úroveň korelovali s akantózou/hyperkeratózou a subakútnym chronickým zápalom), boli charakterizované hlavne ako mierne až stredne ťažké a v jednom prípade boli posúdené ako závažné.

Na mozgu a mieche opíc liečených dávkou ≥ 35 mg/kg bol pozorovaný od dávky závislý zvýšený výskyt mikrogliálnych agregátov nad základnú hodnotu (AUC 27-krát vyššie ako klinická dávka). Po období zotavenia v trvaní najviac 12 týždňov bola pozorovaná reverzibilita. Výskyt ani závažnosť mikrogliálnych agregátov u opíc sa s predĺžením dávkovania nezvýšili a neboli spojené s neuronálnym poškodením ani s neurobehaviorálnymi účinkami. Malá časť mikrogliálnych agregátov bola spojená s mikrohemorágiou, ale bez zjavného funkčného následku pre opice.

Investigatívne štúdie *in vitro* naznačujú, že mikrogliálne agregáty nie sú výsledkom priameho účinku daklizumabu beta na mikrogliálne bunky, ale sú pravdepodobne spôsobené zvýšenou lokálnou biologickou dostupnosťou IL-2.

Klinický význam mikrogliálnych agregátov nie je známy, na opiciach však neboli pozorované žiadne neurologické škodlivé účinky v dôsledku mikroskopických zmien.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sukcinát sodný
kyselina jantárová
chlorid sodný
polysorbát 80
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Zinbryta sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) v pôvodnom obale 30 dní.

Po zohriatí na izbovú teplotu nedávajte Zinbrytu späť do chladničky.

Ak bola Zinbryta mimo chladničky viac ako 30 dní alebo ak si nie ste istý, ako dlho bola Zinbryta pri izbovej teplote, liek zlikvidujte.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Ďalšie informácie týkajúce sa uchovávania pri izbovej teplote, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka zo skla (typ 1) s gumenou zátkou a termoplastickým pevným krytom ihly, ktorá obsahuje 1 ml roztoku. Ihla 29 G, 0,5 palca je pripevnená k injekčnej striekačke.

Veľkosti balenia:

- Balenie obsahujúce jednu 150 mg naplnenú injekčnú striekačku.
- 3-mesačné multibalenie obsahujúce tri 150 mg naplnené injekčné striekačky (3 škatuľky, pričom každá obsahuje 1 injekčnú striekačku).

Naplnená injekčná striekačka Zinbryty je uložená v pružinou poháňanom perovom injektore, ktorý sa nazýva pero Zinbryta. Injekčná striekačka vnútri injekčného pera je naplnená injekčná striekačka zo skla (typ 1) s gumenou zátkou a termoplastickým pevným krytom ihly, ktorá obsahuje 1 ml roztoku. Ihla veľkosti 29 G, 0,5 palca je pripevnená k injekčnej striekačke.

Veľkosti balenia:

- Balenie obsahujúce jedno 150 mg naplnené injekčné pero.
- 3-mesačné multibalenie obsahujúce tri 150 mg naplnené injekčné perá (3 škatuľky, pričom každá obsahuje 1 injekčné pero).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 01. júl 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva:

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže:

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Príručka pre lekárov na zvládanie rizika poškodenia pečene, karta pacienta a potvrdzujúci formulár

Pred uvedením Zinbryty na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii spolu s príslušným vnútroštátnym orgánom schváliť obsah a formu vzdelávacieho programu vrátane komunikačných prostriedkov, modalít distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte Európskej únie, kde je Zinbryta registrovaná, dostali všetci predpisujúci lekári vzdelávací balíček s cieľom predchádzať a/alebo minimalizovať riziko závažného poškodenia pečene (potenciálne život ohrozujúceho alebo smrteľného) a informovať pacientov o nepredvídateľnosti týchto udalostí. Balíček bude obsahovať nasledujúce položky:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) a Písomnú informáciu pre používateľa (PIL);
- Príručku pre lekárov na zvládanie rizika poškodenia pečene;
- Kartu pacienta;
- Potvrdzujúci formulár.

Príručka pre lekárov na zvládanie rizika poškodenia pečene má lekárov informovať o:

- Nepredvídateľnom riziku závažného a potenciálne smrteľného poškodenia pečene kedykoľvek počas liečby a niekoľko mesiacov po poslednej dávke;
- Kontraindikácii u všetkých pacientov s existujúcim ochorením pečene alebo poruchou funkcie pečene;
- Odporúčaní nezačať liečbu u pacientov s autoimunitnými ochoreniami (inými ako je skleróza multiplex);
- Potrebe vykonať skríning hepatitídy B a C pred začatím liečby a nutnosti odporučiť pacientom s pozitívnym výsledkom testu na HBV alebo HCV infekciu, aby sa obrátili na lekára špecializovaného na liečbu týchto ochorení;
- Odporúčaní nezačať liečbu Zinbrytou u pacientov so zvýšením ALT alebo AST $\geq$ ako 2-násobok ULN a ukončiť liečbu u pacientov so zvýšením ALT alebo AST $>$ ako 3-násobok ULN;
- Dôležitosti sledovať funkciu pečene (hodnoty AST, ALT a celkového bilirubínu) aspoň raz mesačne (prípadne častejšie, ak je to klinicky indikované) v čo najkratšom intervale pred každým podaním lieku a počas 6 mesiacov po poslednej dávke;
- Vedení pacientov, ktorí dostávajú Zinbrytu a objavujú sa u nich prejavy a príznaky možného poškodenia pečene, vrátane ukončenia liečby, zváženia doplňujúcej liečby a urýchleného odoslania k hepatológovi;
- Nutnosti zvýšenej opatrnosti v súvislosti so súbežným užívaním iných hepatotoxických liekov;
- Potrebe poskytnúť pacientovi kartu pacienta a potvrdzujúci formulár, prekonzultovať ich obsah pred začatím liečby Zinbrytou, s cieľom informovať pacienta o riziku poškodenia pečene, potrebe pravidelného sledovania a o prejavoch a príznakoch naznačujúcich poruchu funkcie pečene.

Karta pacienta má:

- Byť navrhnutá tak, aby lekárovi umožnila poskytnúť pacientovi informácie v zrozumiteľnej forme;
- Informovať pacientov o nepredvídateľnom riziku závažného a potenciálne smrteľného poškodenia pečene kedykoľvek v priebehu liečby a počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby;
- Informovať pacientov o nutnosti sledovať funkciu pečene počas liečby a počas 6 mesiacov po poslednej dávke Zinbryty;
- Poučiť pacienta o význame:
 - Dodržiavania mesačného intervalu testov funkcie pečene (alebo častejšie, ak je to klinicky indikované v priebehu liečby);
 - Poznania príznakov a prejavov možného poškodenia pečene tak, aby boli schopní rozpoznať situácie, kedy je potrebné včas kontaktovať lekára;

Potvrdzujúci formulár slúži na poskytnutie informácií o riziku závažného poškodenia pečene pacientom. Má obsahovať nasledujúce položky:

- Potvrdenie, že pred začatím (opätovným začatím) liečby:
 - Lekár a pacient prekonzultovali riziko závažného a potenciálne smrteľného poškodenia pečene a nepredvídateľný charakter takýchto reakcií a nutnosť zmeny liečby v prípade nálezů hodnôt ALT alebo AST > ako 3-násobok ULN;
 - Pacient rozumie poskytnutým informáciám o rizikách;
 - Pacient obdržal výtlačok potvrdzujúceho formulára;
 - Pacient obdržal kartu pacienta;
- Dôležitosť sledovania funkcií pečene aspoň raz mesačne počas liečby (alebo častejšie, ak je to klinicky indikované) a v priebehu 6 mesiacov po poslednej dávke;
- Dôležitosť zistenia prejavov a príznakov, ktoré môžu upozorniť na poškodenie pečene a v prípade objavenia sa ktoréhokoľvek z nich, okamžitého kontaktovania svojho lekára;
- Informácie o pacientovi, podpis a dátum;
- Meno predpisujúceho lekára, jeho podpis a dátum.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ KARTÓNOVÝ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Zinbryta 150 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Zinbryta 150 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
daklizumab beta

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 150 mg daklizumabu beta v 1 ml.

Každé naplnené injekčné pero obsahuje 150 mg daklizumabu beta v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Sukcinát sodný, kyselina jantárová, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka

1 naplnené injekčné pero

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Subkutánne (pod kožu) použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Tu otvoriť

Tu odtrhnúť

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) nepretržite najviac 30 dní. Nesmie sa vrátiť do chladničky po uchovávaní pri izbovej teplote.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRACII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zinbryta

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL MULTIBALENIA (s modrou škatuľkou)

1. NÁZOV LIEKU

Zinbryta 150 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Zinbryta 150 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
daklizumab beta

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 150 mg daklizumabu beta v 1 ml.
Každé naplnené injekčné pero obsahuje 150 mg daklizumabu beta v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Sukcinát sodný, kyselina jantárová, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Multibalenie: 3 (3 balenia v 1) naplnené injekčné striekačky.

Multibalenie: 3 (3 balenia v 1) naplnené injekčné perá.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Subkutánne (pod kožu) použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) nepretržite najviac 30 dní. Nesmie sa vrátiť do chladničky po uchovávaní pri izbovej teplote.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRACII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zinbryta

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÝ OBAL MULTIBALENIA (bez modrej škatuľky)

1. NÁZOV LIEKU

Zinbryta 150 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Zinbryta 150 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
daklizumab beta

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 150 mg daklizumabu beta v 1 ml.
Každé naplnené injekčné pero obsahuje 150 mg daklizumabu beta v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Sukcinát sodný, kyselina jantárová, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka. Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.
1 naplnené injekčné pero. Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Subkutánne (pod kožu) použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jednorazové použitie.

Tu otvoriť
Tu odtrhnúť

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) nepretržite najviac 30 dní. Nesmie sa vrátiť do chladničky po uchovávaní pri izbovej teplote.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zinbryta

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Označenie naplnenej injekčnej striekačky

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Zinbryta 150 mg injekcia
daklizumab beta
SC

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Označenie naplneného injekčného pera****1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Zinbryta 150 mg injekcia
daklizumab beta
SC

2. SPÔSOB PODÁVANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zinbryta 150 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Zinbryta 150 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

daklizumab beta

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

Okrem tejto písomnej informácie vám váš lekár dá kartu pacienta. Obsahuje dôležité bezpečnostné informácie, ktoré potrebujete vedieť pred liečbou Zinbrytou a počas tejto liečby.

- Túto písomnú informáciu a kartu pacienta si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ich znovu prečítali. Písomnú informáciu a kartu pacienta si uschovávajú počas liečby a ešte 6 mesiacov po poslednej dávke Zinbryty, pretože vedľajšie účinky sa môžu objaviť aj po skončení liečby.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zinbryta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Zinbrytu
3. Ako používať Zinbrytu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zinbrytu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na podanie injekcie Zinbryty

1. Čo je Zinbryta a na čo sa používa

Liečivo v Zinbryte je daklizumab beta. Ide o typ lieku nazývaný monoklonálna protilátka.

Na čo sa Zinbryta používa

Zinbryta sa používa na liečbu relapsujúcich foriem sklerózy multiplex (SM) u dospelých, u ktorých zlyhala liečba napriek použitiu aspoň dvoch typov liečby SM, a ktorým nie je možné predpísať inú liečbu.

Pri SM spôsobuje imunitný systém tela zápal, ktorý poškodzuje ochranné puzdro (nazývané myelín) okolo nervov v centrálnom nervovom systéme (zahŕňajúcom mozog a miechu). Táto strata myelínu sa nazýva demyelinizácia. V dôsledku toho nervy prestávajú správne fungovať.

Ľudia s relapsujúcou SM majú opakované ataky (relapsy) príznakov spôsobené tým, že nervy nefungujú správne. Tieto príznaky sa u jednotlivých pacientov líšia, ale zvyčajne zahŕňajú také ťažkosti, ako problémy s chôdzou, zrakom a rovnováhou.

Príznaky môžu po uplynutí relapsu úplne zmiznúť, ale niektoré problémy môžu pretrvávať medzi jednotlivými relapsmi a môžu zasahovať do každodenných činností.

Ako pôsobí Zinbryta

Zinbryta pôsobí tak, že zastavuje poškodzovanie vášho mozgu a miechy imunitným systémom tela. Môže vám tak pomôcť znížiť počet relapsov a spomaliť zneschopňujúce účinky SM. Liečba Zinbrytou môže pomôcť predchádzať zhoršovaniu vášho stavu, i keď nevyylieči SM. Váš lekár rozhodne o tom, či je Zinbryta správny liek pre vás.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Zinbrytu

Nepoužívajte Zinbrytu

- ak ste v minulosti mali závažnú alergickú reakciu na akúkoľvek formu daklizumabu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku uvedených v časti 6).
- ak máte problémy s pečeňou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Zinbrytu, obráťte sa na svojho lekára:

- ak popri SM trpíte aj ďalším autoimunitným ochorením.
- ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky a rastlinné výživové doplnky. Váš lekár zhodnotí, či niektorý z liekov alebo výživových doplnkov, ktoré užívate, majú vedľajšie účinky na pečeň a či ich budete môcť počas liečby Zinbrytou užívať naďalej.
- ak trpíte alebo ste v minulosti trpeli **depresiou**.
- ak máte **závažnú infekciu**, napríklad zápal pľúc.
- ak ste niekedy mali **tuberkulózu** (nazývanú aj TB) alebo žijete v oblasti, kde sú infekcie TB časté, riziko TB môže byť u vás vyššie. Pred začatím liečby Zinbrytou budete pravdepodobne testovaný na TB a počas liečby budete monitorovaný.

Možné problémy s pečeňou

Zinbryta môže spôsobiť závažné problémy s pečeňou, ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Závažné problémy s pečeňou sa môžu vyskytnúť včasne po začatí liečby Zinbrytou, aj kedykoľvek počas liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby. Aj keď ste v minulosti nemali problémy s pečeňou, váš lekár vám urobí krvné testy, aby vám vyšetril funkciu pečene. Budete potrebovať:

- **krvné testy pred začatím** liečby, aby sa skontrolovala funkcia pečene a či nemáte infekciu hepatitídy B a C. Ak krvné testy preukážu, že máte nejaké problémy s pečeňou, váš lekár rozhodne, či sa začne s liečbou Zinbrytou.
- najmenej raz **mesačne krvné testy počas** liečby, v intervale čo najbližšom pred každou dávkou Zinbryty a častejšie, ak váš lekár rozhodne, že je to potrebné.
- testy **ešte 6 mesiacov po ukončení** liečby. Vedľajšie účinky sa môžu objaviť aj po ukončení liečby (pozri závažné vedľajšie účinky v časti 4).

Je veľmi dôležité, aby ste pravidelne absolvovali tieto krvné testy. Ak sa nedostavíte na naplánované krvné testy, váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby Zinbrytou.

Dostanete kartu pacienta, kde nájdete ďalšie informácie o tom, na čo si máte dávať pozor, keď používate Zinbrytu. Túto kartu noste so sebou počas liečby a 6 mesiacov po jej ukončení. Ak podstupujete nejakú liečbu, hoci sa netýka SM, ukážte kartu pacienta lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov, okamžite sa obráťte na svojho lekára:

- nevoľnosť neznámeho pôvodu (pocit na vracanie),
- vracanie (nevoľnosť),
- bolesť žalúdka,

- zvýšená únava,
- strata chuti do jedla,
- začlnutá pokožka alebo očné bielka,
- tmavý moč (vo farbe čaju).

Tieto príznaky môžu naznačovať problémy s pečeňou. Ak sa u vás vyskytnú problémy s pečeňou, váš neurológ môže ukončiť liečbu Zinbrytou a odporučiť vás k hepatológovi (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky).

Deti a dospievajúci

Zinbryta **sa nemá používať** u detí a dospievajúcich do 18 rokov. Bezpečnosť a účinnosť Zinbryty v tejto vekovej skupine nie sú známe.

Starší ľudia

Zinbryta bola veľmi málo skúšaná u ľudí starších ako 55 rokov. Ak máte viac ako 55 rokov, váš lekár vám aj tak môže predpísať Zinbrytu.

Iné lieky a Zinbryta

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky alebo rastlinné výživové doplnky, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár zhodnotí, či niektoré z liekov alebo výživových doplnkov, ktoré užívate, majú vedľajšie účinky na pečeň a či ich máte užívať naďalej počas liečby Zinbrytou.

Očkovania

Ak sa potrebujete dať zaočkovať, spýtajte sa najskôr vášho lekára, pretože Zinbryta môže ovplyvniť účinok očkovania. Bolo preukázané, že u pacientov, ktorí používali Zinbrytu, boli vakcíny proti sezónnej chrípke (neaktívna vakcína) účinné. Účinok Zinbryty na iné vakcíny (živé vakcíny) však nie je známy.

Tehotenstvo a dojčenie

Vzhľadom na to, že je iba obmedzené množstvo údajov o používaní Zinbryty počas tehotenstva, je potrebné zvážiť riziko pre dieťa a prínos pre matku. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Nie je známe, či Zinbryta prechádza do materského mlieka. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či máte ukončiť dojčenie alebo prestať používať Zinbrytu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že Zinbryta ovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Váš lekár vám povie, či vám vaše ochorenie umožňuje bezpečne viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Zinbryta obsahuje malé množstvo sodíka

Každá dávka Zinbryty obsahuje 0,14 mmol sodíka. Liek v podstate obsahuje zanedbateľné množstvo sodíka a môžu ho užívať pacienti na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

3. Ako používať Zinbrytu

Zinbrytu vám predpíše lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou SM.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka

Dávka Zinbryty je 150 mg každý mesiac.

Snažte sa dať si injekciu v rovnaký deň každého mesiaca, čo vám pomôže zapamätať si to. Injekciu si dajte napríklad prvý deň každého mesiaca.

Každý mesiac, v intervale čo najbližšom pred každou dávkou Zinbryty a častejšie, ak váš lekár rozhodne, že je to potrebné, budete tiež absolvovať krvné testy na kontrolu pečene. Je veľmi dôležité, aby ste krvný test nevynechali. Snažte sa dodržiavať naň stanovený deň každý mesiac. Ak si myslíte, že ste krvný test vynechali, obráťte sa na svojho lekára.

Samostatné podanie injekcie

Zinbryta sa podáva pod kožu (subkutánne) do stehna, brucha alebo do zadnej časti ramena. Podrobné informácie o podaní injekcie Zinbryta sú uvedené v časti 7. *Pokyny na podanie injekcie Zinbryty.*

Váš lekár alebo zdravotná sestra vás majú zacvičiť na samostatné podávanie injekcií. Prečítajte si a riaďte sa pokynmi uvedenými v časti 7.

Ak máte problémy pri manipulácii s injekčnou striekačkou/perom, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ktorí vám pomôžu.

Ako dlho používať Zinbrytu

Váš lekár vám povie, ako dlho potrebujete používať Zinbrytu. Nerobte žiadne zmeny, pokiaľ vám to nepovie váš lekár.

Ak vám váš lekár povedal, aby ste prestali používať tento liek, nezačnite ho používať znovu, pokiaľ vám to lekár nepovie. Ak ochorenie SM nebude reagovať na liečbu Zinbrytou, váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby Zinbrytou.

Ak použijete viac Zinbryty, ako máte

Ak ste si podali viac injekcií, ako je vaša obvyklá dávka, a spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky alebo máte obavy, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou. Pacienti dostali dvojnásobok odporúčanej dávky Zinbryty bez mimoriadnych závažných vedľajších účinkov.

Ak zabudnete použiť Zinbrytu

Zinbryta sa podáva mesačne. Snažte sa dodržať určitý deň v mesiaci, čo vám pomôže zapamätať si podanie injekcie.

- Ak si zabudnete podať dávku a od zabudnutej dávky neprešli viac ako 2 týždne, podajte si injekciu hneď, ako to bude možné. Potom pokračujte ako zvyčajne a dodržiavajte obvyklý deň podávania injekcie.
- Ak však od zabudnutej dávky prešli viac ako 2 týždne, preskočte zabudnutú dávku a ďalšiu dávku si podajte v obvyklý deň.

V žiadnom prípade nepoužite namiesto zabudnutej dávky dve dávky injekcie.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Nesnažte sa liečiť vedľajšie účinky sami, ale obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Niektoré vedľajšie účinky si budú vyžadovať, aby vám lekár prerušil liečbu a odporučil vás k odbornému lekárovi.

Závažné vedľajšie účinky:

Problémy s pečeňou:

(Časté – môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť neznámeho pôvodu (pocit na vracanie),
- vracanie (nevoľnosť),
- bolesť žalúdka,
- zvýšená únava,
- strata chuti do jedla (anorexia),
- začlnutá pokožka alebo očné bielka,
- tmavý moč (vo farbe čaju).

(Menej časté – môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- závažný zápal pečene, ktorý môže byť život ohrozujúci alebo smrteľný

Okamžite sa obráťte na svojho lekára. Môže ísť o prejavy závažného problému s pečeňou. Ďalšie informácie o týchto vedľajších účinkoch nájdete vo svojej karte pacienta.

Kožné reakcie:

(Časté – môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- ťažká rozsiahla vyrážka.

Depresia:

(Menej časté – môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- pocit nezvyčajného smútku, beznádeje alebo negatívny postoj voči sebe samému,
- podráždenosť, precitlivosť,
- nervozita, úzkosť,
- myšlienky na ubližovanie si alebo samovraždu.

Pľúcne infekcie:

(Časté – môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- pľúcna infekcia (napr. zápal pľúc, zápal priedušiek).

Nízky počet červených krviniek (autoimunitná hemolytická anémia):

(Menej časté – môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- bledosť
- zvýšená únava
- tmavý moč
- dýchavičnosť
- začlnutá pokožka alebo očné bielka

Zvýšená únava, tmavý moč a začlnutá pokožka alebo očné bielka môžu tiež byť príznakmi problémov s pečeňou, pozri vyššie časť o problémoch s pečeňou.

Zápal čreva (kolitída):

(Časté – môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- pretrvávajúca hnačka,
- bolesť žalúdka,
- horúčka,
- krv v stolici.

Bolesť žalúdka môže byť tiež jedným z príznakov problémov s pečeňou, pozri vyššie časť o problémoch s pečeňou.

Nízka hladina určitého typu bielych krviniek (nazývaných lymfocyty):

Zinbryta by vám mohla znížiť hladinu týchto bielych krviniek, preto budete každé 3 mesiace podstupovať krvný test.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek závažný vedľajší účinok, **okamžite sa obráťte na svojho lekára.**

Ostatné vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky

(Môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- infekcie dýchacích ciest, napríklad kašeľ a prechladnutie (zápal nosohltana, infekcia horných dýchacích ciest).
- zvýšenie pečeňových enzýmov v krvi (prejaví sa v krvných testoch)

Časté vedľajšie účinky

(Môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- chrípka,
- bolesť hrdla, angína (zápal hltana, zápal hrtana),
- výtok z nosa (nádcha),
- kožné vyrážky vrátane zapálenej, podráždenej, svrbiacej, suchej alebo olupujúcej sa kože (dermatitída, ekzém, psoriáza),
- infekcia kože (folikulitída, akné),
- zníženie počtu bielych krviniek (prejaví sa v krvných testoch),
- zvýšenie telesnej teploty (horúčka),
- zápal alebo zväčšenie lymfatických uzlín (lymfadenopatia, lymfadenitída),
- hnačka,
- zmeny v krvi (anémia), ktoré môžu spôsobiť, že sa cítite slabý.

Menej časté vedľajšie účinky

(Môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- poruchy imunity, ktoré môžu postihnúť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (sarkoidóza).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Nesnažte sa žiaden vedľajší účinok riešiť samostatne. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zinbrytu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a označení obalu po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

- Zinbrytu naplnenú injekčnú striekačku/pero uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Balenie uchováajte zatvorené, až kým nebudete potrebovať použiť novú injekčnú striekačku/pero.
- Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
o Neuchováajte v mrazničke. Zinbrytu, ktorá bola náhodne zmrazená, vyhod'te.
- Ak nie je k dispozícii chladnička, injekčné striekačky/perá Zinbryta sa môžu uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) v pôvodnom obale najviac 30 dní.
o Uistite sa, že Zinbryta nebola mimo chladničky viac ako 30 dní.
o Ak bola Zinbryta mimo chladničky viac ako 30 dní alebo ak si nie ste istý, ako dlho bola Zinbryta pri izbovej teplote, injekčnú striekačku/pero vyhod'te (pozri časť 7. Pokyny na podanie injekcie Zinbryty).
- Po zohriatí na izbovú teplotu nedávajte Zinbrytu naplnenú injekčnú striekačku späť do chladničky.

Ďalšie informácie

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že:

- striekačka/pero je prasknutá/é alebo zlomená/é.
- roztok je zakalený alebo v ňom vidíte plávať častice.
- roztok nie je bezfarebný alebo svetložltý.
- pero spadlo alebo je viditeľne poškodené.

Likvidácia

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zinbryta obsahuje

Liečivo je daklizumab beta.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 150 mg daklizumabu beta v 1 ml injekčného roztoku. Každé naplnené injekčné pero obsahuje 150 mg daklizumabu beta v 1 ml injekčného roztoku.

Ďalšie zložky sú sukcinát sodný, kyselina jantárová, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekcie (pozri v časti 2. *Zinbryta obsahuje malé množstvo sodíka*).

Ako vyzerá Zinbryta a obsah balenia

Zinbryta je bezfarebná až slabožltá, číra až opaleskujúca kvapalina v injekčnej striekačke/pere.

Veľkosti balenia: Každé balenie obsahuje sklenenú naplnenú injekčnú striekačku/naplnené pero s ihlou pripravenú/é na podanie injekcie. Dostupné je aj multibalenie s tromi injekčnými striekačkami/perami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ТП ЕВОФАРМА

☎ +359 2 962 12 00

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

☎ +420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

☎ +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH

☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

☎ +372 617 7410

Ελλάδα

Genesis Pharma SA

☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL

☎ +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS

☎ +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

☎ +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

☎ +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf

☎ +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.

☎ +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd

☎ +357 22 769946

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

☎ +371 678 93561

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

☎ +32 2 219 12 18

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

☎ +36 (1) 899 9883

Malta

Pharma MT limited

☎ +356 213 37008/9

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

☎ +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS

☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH

☎ +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.

☎ +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica

Unipessoal, Lda

☎ +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.

☎ +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

☎ +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB

☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited

☎ +44 (0) 1628 50 1000

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Pokyny na druhej strane ➞

7. Pokyny na podanie injekcie Zinbryty

Ako podať injekciu Zinbryty

Prečítajte si tieto pokyny predtým, ako začnete používať Zinbrytu, a vždy, keď vám bude predpísaná. Môžu obsahovať nové informácie. Tieto informácie nenahrádzajú konzultáciu s vaším lekárom alebo zdravotnou sestrou o vašom zdravotnom stave alebo o liečbe.

Poznámka:

- **Skôr, ako použijete Zinbrytu naplnenú injekčnú striekačku prvýkrát**, váš lekár alebo zdravotná sestra vám alebo vášmu opatrovateľovi majú ukázať, ako si pripraviť a podať injekciu Zinbryty pomocou naplnenej injekčnej striekačky.
- ▲ **Nepoužívajte viac ako jednu naplnenú injekčnú striekačku za mesiac.**
- Zinbryta naplnená injekčná striekačka je určená len na podávanie injekcie pod kožu (subkutánne).
- **Každá Zinbryta naplnená injekčná striekačka sa môže použiť iba raz.** Zinbrytu naplnenú injekčnú striekačku nikomu **nedávajte**.

Pomôcky potrebné na podanie injekcie Zinbryty

- Zinbryta naplnená injekčná striekačka.



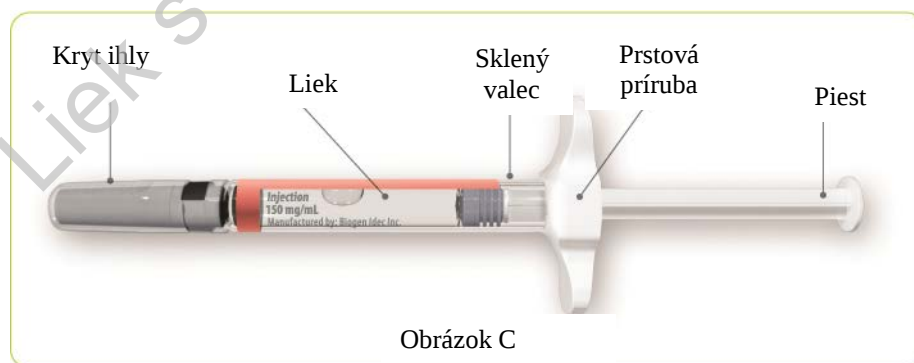
Ďalšie pomôcky, ktoré nie sú v balení (pozri Obrázok B):

- alkoholový obrúsok,
- gázový tampón,
- lepiaci obväz alebo náplast'.

Na pokyny, ako zlikvidovať použité injekčné striekačky, sa opýtajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.



Časti Zinbryty naplnenej injekčnej striekačky (pozri Obrázok C)



Príprava na podanie injekcie

Poznámka:

- **Skôr, ako si pripravíte injekciu, vyberte injekčnú striekačku z chladničky a nechajte ju zohriať na izbovú teplotu. Bude to trvať približne 30 minút.**
 - ▲ Na zohriatie Zinbryty injekčnej striekačky **nepoužívajte** vonkajšie zdroje, ako napríklad horúcu vodu.
- Prstová príruba vám umožní lepšie uchopenie injekčnej striekačky a má zostať pripojená.

1. krok: Pripravte si pomôcky a umyte si ruky.

- Nájdite si dobre osvetlenú čistú rovnú plochu, ako napríklad stôl. Pripravte si všetky pomôcky, ktoré budete potrebovať na podanie injekcie samostatne alebo pomocou inej osoby.
- Umyte si ruky mydlom a vodou.

2. krok: Skontrolujte Zinbrytu naplnenú injekčnú striekačku.

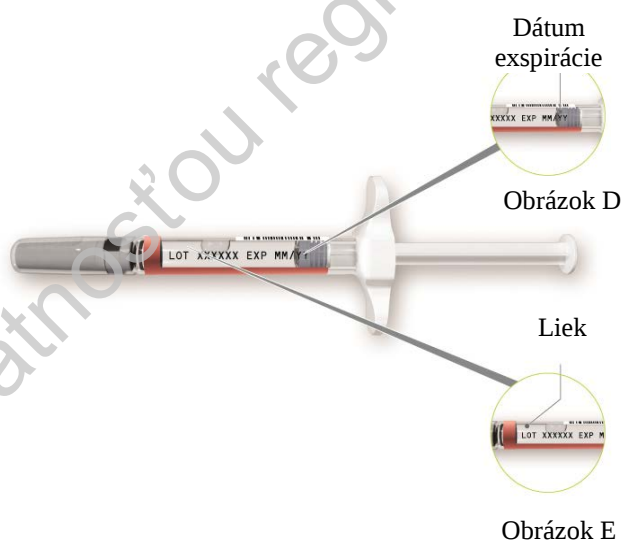
- Skontrolujte dátum expirácie na Zinbryte naplnenej injekčnej striekačke (pozri Obrázok D).

▲ Zinbrytu naplnenú injekčnú striekačku **nepoužívajte** po dátume expirácie.

- Skontrolujte, či je liek Zinbryta bezfarebný až svetložltý (pozri Obrázok E).

▲ Zinbrytu naplnenú injekčnú striekačku **nepoužívajte**, ak je kvapalina zakalená alebo obsahuje plávajúce častice.

- V lieku Zinbryta môžete vidieť vzduchové bubliny. Je to normálne a bubliny nemusia byť pred podaním injekcie odstránené.



Podanie injekcie

3. krok: Vyberte si a očistite miesto podania injekcie.

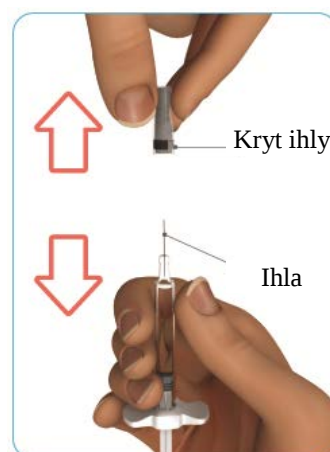
- Zinbryta naplnená injekčná striekačka je určená na subkutánne podanie (injekciu pod kožu).
- Zinbryta naplnená injekčná striekačka má byť podaná do stehna, brucha alebo zadnej časti ramena (pozri Obrázok F).
- ▲ Injekciu **nepodávajúte** priamo do pupka.
- ▲ Injekciu **nepodávajúte** do miesta na tele s podráždenou, citlivou, začervenanou, pomliaždenou, potetovanou, infikovanou alebo zjazvenou kožou.
- Vyberte miesto podania injekcie a utrite si kožu alkoholovým obrúskom.
- Miesto pred podaním injekcie nechajte vyschnúť.
- ▲ Pred podaním injekcie sa tohto miesta už **nedotýkajte** ani naň **nefúkajte**.



Obrázok F

4. krok: Priamym pohybom stiahnite kryt ihly.

- Jednou rukou uchopíte injekčnú striekačku za sklený valec. Dbajte na to, aby ste touto rukou netlačili na prstovú prírubu. Druhou rukou pevne uchopíte kryt ihly a priamym pohybom ho stiahnite z ihly (pozri Obrázok G).
- ▲ Pri skladaní krytu ihly **postupujte opatrne**, aby ste sa neporanili na ihle.
- ▲ **Nedotýkajte sa ihly.**
- ▲ **Upozornenie** – kryt na Zinbrytu naplnenú injekčnú striekačku znovu **nezakladajte**. Mohli by ste sa poraniť na ihle.



Obrázok G

5. krok: Jemne stlačte miesto vpichu injekcie.

- Palcom a ukazovákom jemne stlačte pokožku okolo vyčisteného miesta vpichu injekcie, aby sa zľahka zdvihla (pozri Obrázok H).



Obrázok H

6. krok: Podajte injekciu s liekom.

- Zinbrytu naplnenú injekčnú striekačku držte v 45 – 90° uhle k miestu podania injekcie (pozri Obrázok I). Ihlu rýchlo vsuňte pod kožu, až kým nebude celá pod kožou (pozri Obrázok I).
- Po vniknutí ihly dovnútra uvoľnite pokožku.
- ▲ **Neťahajte za piest spätným pohybom.**

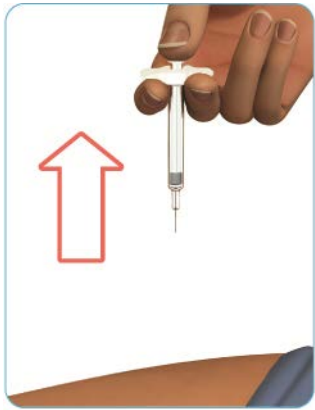


Obrázok I

- Piest pomaly zatlačajte úplne nadol, kým sa injekčná striekačka nevyprázdni (pozri Obrázok J).
- ▲ Zinbrytu naplnenú injekčnú striekačku **nevyberajte** z miesta podania injekcie, kým ste piest nezatlačili úplne nadol.



Obrázok J

7. krok: Vytiahnite naplnenú injekčnú striekačku z miesta podania injekcie.	
- Ihlu priamym pohybom vytiahnite (pozri Obrázok K). ▲ Upozornenie – kryt na Zinbrytu naplnenú injekčnú striekačku znovu nezakladajte. Mohli by ste sa poraniť na ihle. ▲ Zinbrytu naplnenú injekčnú striekačku nepoužívajte opakovane.	 Obrázok K
Po podaní injekcie	
8. krok: Likvidácia použitej Zinbrytu naplnenej injekčnej striekačky.	
Opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry na to, ako správne zlikvidovať použitú injekčnú striekačku.	
9. krok: Starostlivosť o miesto podania injekcie.	
Ak je to potrebné, na miesto podania injekcie aplikujte gázový tampón, lepiaci obväz alebo náplast’.	

Všeobecné upozornenia

- ▲ Zinbrytu naplnenú injekčnú striekačku **nepoužívajte** opakovane.
- ▲ Zinbrytu naplnenú injekčnú striekačku **nedávajte** nikomu inému.
- **Zinbrytu naplnenú injekčnú striekačku a všetky lieky uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.**

Uchovávanie

- Odporúča sa uchovávať v chladničke pri teplote od 2 °C do 8 °C v uzavretom pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Ak je to nevyhnutné, Zinbryta sa môže uchovávať mimo chladničky pri teplote do 30 °C najviac 30 dní.
- ▲ Po zohriatí na izbovú teplotu **nedávajte** Zinbrytu naplnenú injekčnú striekačku späť do chladničky.
- ▲ **Neuchovávajte** v mrazničke ani **nevystavujte** vysokým teplotám.

7. Pokyny na podanie injekcie Zinbryty

Upozornenie! Neodstraňujte viečko z injekčného pera, kým nie ste pripravený podať injekciu.

Prečítajte si tieto pokyny predtým, ako začnete používať Zinbrytu, a vždy, keď vám bude predpísaná. Môžu obsahovať nové informácie. Tieto informácie nenahrádzajú konzultáciu s vaším lekárom alebo zdravotnou sestrou o vašom zdravotnom stave alebo o liečbe.

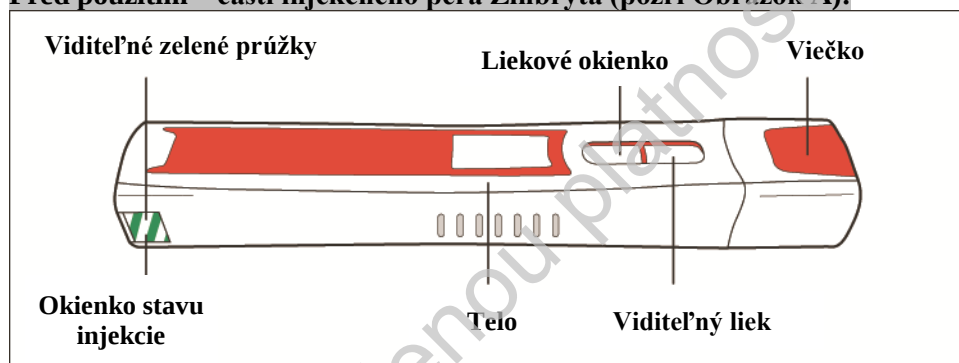
Poznámka:

- **Skôr, ako použijete injekčné pero prvýkrát**, váš lekár alebo zdravotná sestra vám alebo vášmu opatrovateľovi majú ukázať, ako pripraviť a podať injekciu pomocou injekčného pera.
- Injekčné pero je určené len na použitie pod kožu (subkutánne).
- Každé injekčné pero sa môže použiť iba raz.
- Injekčné pero **nedávajte** nikomu inému, aby sa zabránilo prenosu infekcie na inú osobu alebo na vás.
- **Nepoužívajte viac ako 1 injekčné pero za mesiac.**
- **Nepoužívajte injekčné pero, ak spadlo na zem alebo je viditeľne poškodené.**

Pomôcky potrebné na podanie injekcie pomocou injekčného pera Zinbryta:

- 1 injekčné pero Zinbryta 150 mg (pozri Obrázok A)

Pred použitím – časti injekčného pera Zinbryta (pozri Obrázok A):



Obrázok A

Upozornenie! Neodstraňujte viečko z injekčného pera, kým nie ste pripravený podať injekciu. Ak odstránite viečko, nenasadzujte ho späť na injekčné pero. Opätovné nasadenie viečka na injekčné pero môže spôsobiť, že sa injekčné pero uzamkne.

Ďalšie pomôcky, ktoré nie sú v balení (pozri Obrázok B):



Obrázok B

Príprava na podanie injekcie

Krok 1: Vyberte injekčné pero z chladničky.

- a. Vyberte injekčné pero z kartónového obalu z chladničky 30 minút pred podaním injekcie, aby sa zohrialo na izbovú teplotu.

▲ Na zohriatie injekčného pera **nepoužívajte** vonkajšie zdroje tepla, ako napríklad horúcu vodu.

Krok 2: Pripravte si pomôcky a umyte si ruky.

- a. Nájdite si dobre osvetlenú čistú rovnú plochu, ako napríklad stôl, a pripravte si všetky pomôcky, ktoré budete potrebovať na podanie injekcie samostatne alebo pomocou inej osoby.
b. Umyte si ruky mydlom a vodou.

Krok 3: Skontrolujte injekčné pero Zinbryta (Obrázok C).

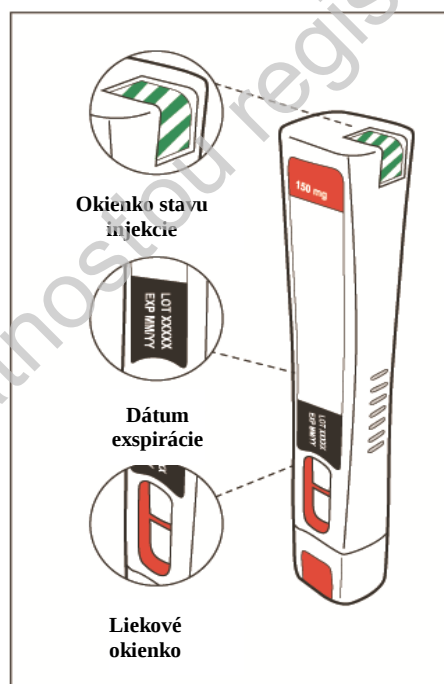
- a. Skontrolujte okienko stavu injekcie. Mali by ste vidieť zelené pružky.
b. Skontrolujte dátum expirácie.
c. Skontrolujte liekové okienko a overte si, že je liek Zinbryta bezfarebný až svetložltý.

▲ **Nepoužívajte** injekčné pero, ak:

- **nevidíte zelené pružky** v okienku stavu injekcie.
- **je po dátume expirácie.**
- **je kvapalina zakalená alebo obsahuje plávajúce častice.**

Poznámka: V liekovom okienku môžete vidieť vzduchové bubliny. Je to normálne a nemá to vplyv na vašu dávku.

▲ **Nepoužívajte** injekčné pero, ak **spadlo na zem alebo je viditeľne poškodené.**



Obrázok C

Krok 4: Vyberte si a očistite miesto podania injekcie.

- a. Vyberte si miesto podania injekcie na stehne, bruchu alebo zadnej strane ramena (pozri vyznačené miesta na Obrázku D).
• Ak máte problém dosiahnuť na niektoré miesta, požiadajte o pomoc opatrovateľa, ktorý je zaškolený.

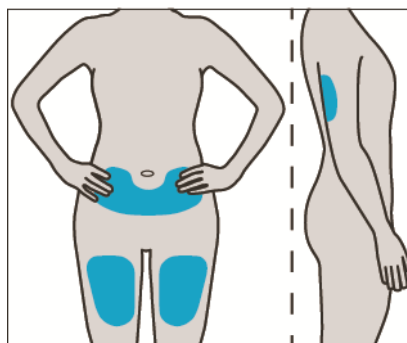
▲ Injekciu **nepodávajte** do miesta na vašom tele s **podráždenou, začervenanou, pomliaždenou, potetovanou, infikovanou alebo zjazvenou kožou.**

▲ Injekciu **nepodávajte** priamo **do pupka.**

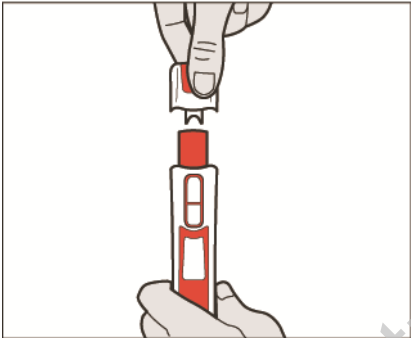
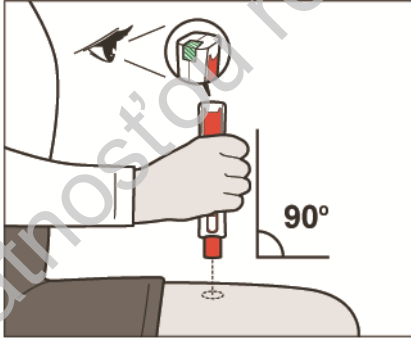
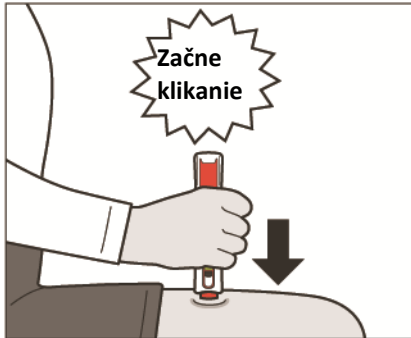
- b. Utrite si kožu alkoholovým obrúskom.

▲ **Poznámka:** Pred podaním injekcie sa tohto miesta už **nedotýkajte ani naň nefúkajte.**

- c. Miesto pred podaním injekcie nechajte

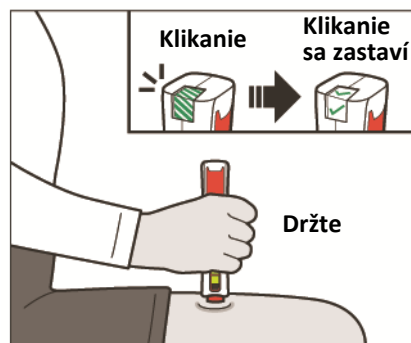


Obrázok D

vyschnúť.	
Podanie injekcie	
Krok 5: Odstráňte viečko injekčného pera Zinbryta.	
a. Priamym pohybom stiahnite viečko z injekčného pera a odložte ho bokom (pozri Obrázok E). Injekčné pero je teraz pripravené na podanie injekcie. ⚠ Upozornenie! Nedotýkajte sa krytu ihly, ani ho nečistite ani s ním nemanipulujte. Mohli by ste sa poraniť na ihle alebo sa injekčné pero môže uzamknúť. ⚠ Viečko na injekčné pero znovu nezakladajte. Tým by sa mohlo injekčné pero uzamknúť.	 Obrázok E
Krok 6: Podajte injekciu. a. Držte injekčné pero nad miestom podania injekcie. Uistite sa, že v okienku stavu injekcie vidíte zelené pružky (pozri Obrázok F). • Injekčné pero držte v 90° uhle nad miestom podania. Poznámka: Neprikladajte injekčné pero na miesto podania, kým nie ste pripravený podať injekciu. To môže spôsobiť náhodné uzamknutie injekčného pera.	 Obrázok F
b. Injekčné pero pevne pritlačte a pridržte na mieste podania injekcie. Začnete počuť klikanie. Podľa toho budete vedieť, že podanie injekcie sa začalo (pozri Obrázok G).	 Obrázok G

c. Injekčné pero naďalej držte pevne na mieste podania injekcie, kým sa nezastaví klikanie (pozri Obrázok H).

▲ Injekčné pero **nedvíhajte** z miesta podania injekcie, kým sa nezastaví klikanie a v okienku stavu injekcie nevidíte zelené háčiky.



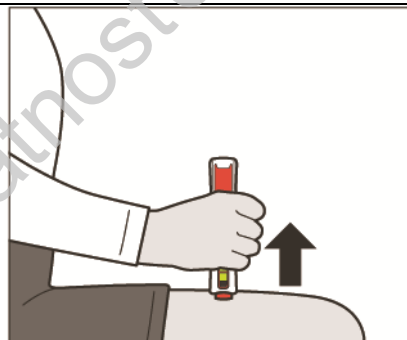
Obrázok H

▲ **Upozornenie!** Ak po snahe podať injekciu **nepočujete klikania alebo nevidíte zelené háčiky** v okienku stavu injekcie, pero môže byť uzamknuté a podanie injekcie sa neuskutočnilo. Vtedy **kontaktujte svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.**

Krok 7: Odtiahnite injekčné pero Zinbryta z miesta podania injekcie.

a. Keď klikanie prestane, zdvihnite injekčné pero z miesta podania injekcie. Vysunie sa kryt ihly, ktorý zakryje ihlu a uzamkne sa (pozri Obrázok I).

- Ak zbadáte na mieste podania injekcie krv, utrite ju gázovým tampónom a aplikujte lepiaci obväz alebo náplasť.



Obrázok I

Krok 8: Uistite sa, že ste dostali celú dávku Zinbryty (pozri Obrázok J).

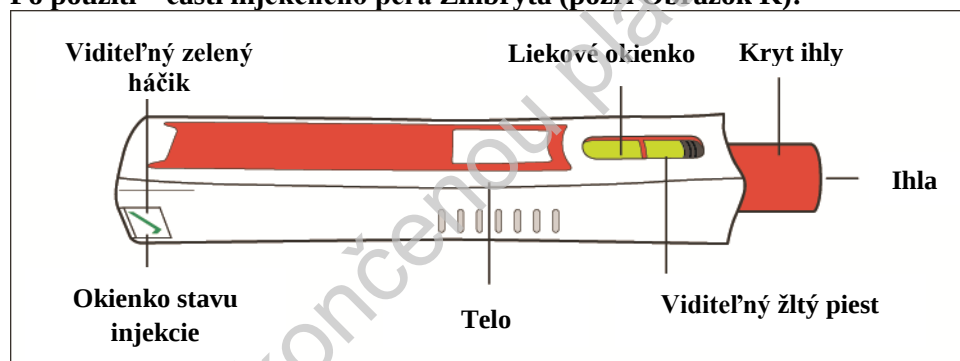
- a. Skontrolujte okienko stavu injekcie.
Mali by ste vidieť zelené háčiky.
- b. Skontrolujte liekové okienko.
Mali by ste vidieť žltý piest.



Obrázok J

Po podaní injekcie

Po použití – časti injekčného pera Zinbryta (pozri Obrázok K):



Obrázok K

Poznámka: Keď odtiahnete injekčné pero z miesta podania injekcie, kryt ihly sa uzamkne, aby sa predišlo poraneniu ihlou. Na injekčné pero už nezakladajte viečko.

Krok 9: Likvidácia použitých injekčných pier Zinbryta.

- Opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry na to, ako správne zlikvidovať použité injekčné pero.
- ⚠ Na injekčné pero už nezakladajte viečko.

Krok 10: Starostlivosť o miesto podania injekcie.

- Ak je to potrebné, na miesto podania injekcie aplikujte gázový tampón, lepiaci obväz alebo náplasť.

Uchovávanie

- Odporúča sa uchovávať v chladničke pri teplote od 2 °C do 8 °C v uzavretom pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Ak je to potrebné, Zinbryta sa môže uchovávať v uzavretom pôvodnom obale mimo chladničky pri teplote do 30 °C najviac 30 dní.
- ▲ Po zohratí na izbovú teplotu **nedávajte** injekčné pero Zinbryta naspäť do chladničky.
- ▲ **Neuchovávajúte** v mrazničke ani **nevystavujte** vysokým teplotám.
- **Injekčné pero Zinbryta a všetky lieky uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK
ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR/PSURs) pre daklizumab beta dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Sarkoidóza

Kumulatívne bolo z klinických štúdií hlásených dvanásť prípadov sarkoidózy potvrdených zdravotníckymi pracovníkmi. V žiadnom z týchto prípadov neboli hlásené rizikové faktory alebo alternatívna etiológia. Pre rozvoj sarkoidózy existuje tiež možný mechanizmus účinku následkom imunomodulačných účinkov daklizumabu beta a účasti daklizumabu beta na vzniku iných imunitou sprostredkovaných udalostí. Kauzálny vzťah medzi daklizumabom beta a sarkoidózou je možný.

Kolitída

Počas tohto obdobia boli zachytené štyri nové závažné prípady kolitídy potvrdené zdravotníckymi pracovníkmi. Kumulatívne bolo z klinických štúdií zistených 24 prípadov kolitídy. Existuje možný mechanizmus účinku pre rozvoj kolitídy následkom imunomodulačných vlastností daklizumabu beta a účasti daklizumabu beta na vzniku iných imunitou sprostredkovaných udalostí. Kauzálny vzťah medzi daklizumabom beta a kolitídou je možný.

Bola preskúmaná časť 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) a pridaná nežiaduca reakcia sarkoidóza s frekvenciou menej časté a nežiaduca reakcia kolitída s frekvenciou časté.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre daklizumab beta je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho daklizumab beta je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii.