

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Zinbryta 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zinbryta 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 150 mg daklizumaba v 1 ml raztopine za injiciranje.

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo, ki vsebuje 150 mg daklizumaba v 1 ml raztopine za injiciranje.

Daklizumab se pridobiva iz celične kulture sesalcev (NS0) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Brezbarvna do rumenkasta, bistra do nekoliko motna tekočina s pH 6.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zinbryta je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivnimi oblikami multiple skleroze (RMS), ki so imeli nezadosten odziv na vsaj dve terapiji z zdravilom, ki spreminja potek bolezni (DMT – disease modifying therapy) in pri katerih je zdravljenje s katerim koli drugim DMT kontraindicirano ali kako drugače neprimerno (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj se začne pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem multiple skleroze.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Zinbryta je 150 mg, injiciranih subkutano enkrat na mesec.

Pri izpuščenem odmerku, kjer še nista pretekla 2 tedna, je treba bolniku naročiti, naj si izpuščen odmerek injicira nemudoma, nato pa nadaljuje s prvotnim mesečnim urnikom odmerjanja.

Če sta od izpuščenega odmerka pretekla več kot 2 tedna, naj bolnik izpuščen odmerek preskoči, počaka na naslednji načrtovani odmerek, nato pa nadaljuje s prvotnim mesečnim urnikom odmerjanja.

Za nadomestitev izpuščenega odmerka naj se aplicira le en odmerek.

Posebne populacije

Starejša populacija

Izpostavljenost bolnikov, starih več kot 55 let, v kliničnih študijah z daklizumabom je bila omejena. Ni bilo ugotovljeno, ali se ti bolniki odzivajo drugače kot mlajši bolniki.

Ledvična okvara

Daklizumaba niso preučevali pri bolnikih z okvaro ledvic. Ker ledvično izločanje ni glavna pot izločanja, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Daklizumaba niso preučevali pri bolnikih z okvaro jeter. Zdravilo Zinbryta je kontraindicirano pri bolnikih z obstoječo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Zinbryta pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Zinbryta se uporablja subkutano.

Priporoča se, da se bolnika nauči pravilne tehnike za samoinjiciranje subkutane injekcije z uporabo napolnjene injekcijske brizge/**napolnjenega injekcijskega peresnika**. Običajna mesta za subkutano injiciranje vključujejo stegno, trebuh in hrbtni del nadlakti.

Zdravilo Zinbryta je na voljo s pritrjeno injekcijsko iglo. Napolnjena injekcijska brizga/**napoljen injekcijski peresnik** vsebuje le en odmerek in jo/**ga** je treba po uporabi zavreči.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo Zinbryta naj se po odstranitvi iz hladilnika in pred injiciranjem ogreje na sobno temperaturo (20 °C do 30 °C) (približno 30 minut). Za ogrevanje zdravila Zinbryta ni dovoljeno uporabljati zunanjih virov toplote, na primer tople vode.

Tega zdravila se ne sme uporabiti, če:

- je injekcijska brizga/**injekcijski peresnik** počena/**počen** ali zlomljena/**zlomljen**.
- je raztopina motna ali v njej opazite plavajoče delce.
- raztopina ni brezbarvna do rumenkasta, temveč drugačne barve.
- je **injekcijski peresnik** padel na tla ali je vidno poškodovan.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Zinbryta je kontraindicirano pri bolnikih s hudo preobčutljivostjo v anamnezi (npr. anafilaksija ali anafilaktične reakcije) za daklizumab ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Predhodna bolezen jeter ali okvara jeter (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poškodbe jeter

Zaradi tveganja poškodb jeter je uporaba zdravila Zinbryta omejena (glejte poglavje 4.1).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zinbryta, je prišlo do resnih poškodb jeter, vključno z zvišanjem serumskih transaminaz in smrtnimi primeri avtoimunskega hepatitisa in fulminantne odpovedi jeter

(glejte poglavje 4.8). Primeri so se pojavili kmalu po uvedbi zdravljenja, pri bolnikih, ki so prejeli več ciklov zdravljenja, in več mesecev po ukinitvi zdravila.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Zinbryta je treba preveriti ravni serumskih transaminaz (ALT in AST) ter celotnega bilirubina, bolnike pa je treba presejati glede hepatitisa B (HBV) in C (HCV). Uvedba zdravljenja ni priporočljiva pri bolnikih z ALT ali AST, ki je ≥ 2 -krat višja od zgornje meje normalnih vrednosti (ULN - upper limit of normal), in je kontraindicirana pri bolnikih z obstoječo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki imajo pozitiven test na okužbo s HBV ali HCV, je priporočljiv posvet z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju HBV ali HCV. Uvedba zdravljenja ni priporočljiva pri bolnikih, ki imajo poleg multiple skleroze tudi anamnezo drugih sočasnih avtoimunskih bolezni.

Bolnikove ravni serumskih transaminaz in celotnega bilirubina je treba spremljati vsaj mesečno in kolikor mogoče neposredno pred vsakim dajanjem zdravila in še pogosteje, če je klinično indicirano, ves čas zdravljenja in še do 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Zinbryta. Prekinitev zdravljenja je priporočljiva pri bolnikih, ki dosežejo ALT ali AST, ki je >3 -krat višja od ULN, ne glede na ravni bilirubina.

Bolnike je treba obvestiti o tveganju okvare jeter in potrebi po rednem spremljanju in jih opozoriti na znake ali simptome, ki kažejo na moteno delovanje jeter. Če se pri bolniku razvijejo klinični znaki ali simptomi, ki kažejo na motnje delovanja jeter (npr. nepojasnjena navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu, utrujenost, anoreksija ali zlatenica in/ali temen urin), se priporoča takojšnje merjenje serumskih transaminaz; zdravljenje z zdravilom Zinbryta pa prekinite, kot je ustrezno, in nemudoma napotite bolnika k hepatologu.

Če ni bil dosežen zadosten odziv ali če bolnik ne izpolnjuje zahtev glede načrtovanega spremljanja jetrnih testov, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Pri dajanju zdravil z znanim hepatotoksičnim potencialom, vključno z zdravili, ki so na voljo brez recepta, in pripravki rastlinskega izvora, sočasno z zdravilom Zinbryta je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Glejte spodnje poglavje "Vodnik za usposabljanje" za podrobnosti o Vodniku za zdravnike pri obvladovanju tveganj za jetra in Opozorilni kartici za bolnika, ki se pri uporabi tega zdravila priporočata.

Vodnik za usposabljanje

Vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo Zinbryta, se morajo seznaniti z Vodnikom za zdravnike pri obvladovanju tveganj za jetra za to zdravilo.

Zdravnik se mora o tveganju za poškodbe jeter pogovoriti z bolniki in jim priskrbeti Opozorilno kartico za bolnike.

Opozorilna kartica bolnike obvešča o tveganju za resne poškodbe jeter in o možnih simptomih, z namenom, da spoznajo situacije, v katerih se morajo pravočasno obrniti na zdravstvenega delavca. Na opozorilni kartici je poleg tega pojasnjena potreba po spremljanju delovanja jeter, bolnike pa izobražuje tudi o pomembnosti udeleževanja mesečnih krvnih preiskav.

Kožne reakcije

Pri zdravilu Zinbryta so poročali o kožnih reakcijah, nekaterih resnih (npr. eksfoliativni izpuščaj ali dermatitis, toksični kožni izpuščaj). Kožne reakcije so običajno izzvenele s standardno oskrbo, vključno z zdravljenjem z lokalnimi ali sistemskimi steroidi. Če se pri bolniku razvije difuzni ali močni vnetni izpuščaj, je morda potrebna napotitev k dermatologu in prekinitev uporabe zdravila Zinbryta (glejte poglavje 4.8).

Depresija

Bolnikom s preteklo ali obstoječo depresivno motnjo je treba zdravilo Zinbryta dajati previdno. Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Zinbryta, je treba opozoriti, da morajo takoj poročati o vseh novih ali poslabšanih simptomih depresije in/ali samomorilnih mislih zdravniku, ki je zdravilo predpisal. Če se pri bolniku razvijejo huda depresija in/ali samomorilne misli, je treba razmisliti o prekinitvi uporabe zdravila Zinbryta (glejte poglavje 4.8).

Okužbe

Pri zdravilu Zinbryta so poročali o okužbah, nekaterih resnih (npr. pljučnica in bronhitis). Če se razvije resna okužba, je morda treba z zdravljenjem z zdravilom Zinbryta počakati, da okužba izzveni.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zinbryta, so poročali o primerih okužb s tuberkulozo. Pri bolnikih, ki so že imeli tuberkulozo ali ki živijo na endemičnih področjih te bolezni, so pred začetkom zdravljenja potrebne preiskave za aktivno tuberkulozo, bolnike pa je treba med zdravljenjem spremljati.

Pri bolnikih s hudo aktivno okužbo je treba razmisliti o preložitvi uvedbe zdravljenja z zdravilom Zinbryta (glejte poglavje 4.8).

Zdravila Zinbryta niso preučevali pri bolnikih s sindromi imunske pomanjkljivosti.

Avtoimunska hemolitična anemija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zinbryta, so poročali o avtoimunski hemolitični anemiji, ki je izzvenela s standardnim zdravljenjem in ukinitvijo zdravila Zinbryta.

Če se pri bolniku razvijejo znaki ali simptomi avtoimunske hemolitične anemije (npr. bledica, utrujenost, temen urin, zlatenica, kratka sapa), razmislite o napotitvi k specialistu in ukinitvi zdravila Zinbryta (glejte poglavje 4.8).

Bolezni prebavil

Pri zdravilu Zinbryta so poročali o kolitisu. Po prekinitvi uporabe zdravila Zinbryta in s standardnim zdravljenjem se je kolitis popravil. Pri bolnikih, pri katerih se razvijejo simptomi kolitisa (npr. bolečina v trebuhu, zvišana telesna temperatura, dolgotrajna driska), se svetuje napotitev k specialistu (glejte poglavje 4.8).

Limfopenija

Limfopenija, ki so jo opazili med kliničnimi študijami z zdravilom Zinbryta je bila običajno blaga do zmerna ($\geq 500/\text{mm}^3$). Med kliničnimi študijami z zdravilom Zinbryta niso opazili trajne hude limfopenije ($< 500/\text{mm}^3$), vendar se zaradi previdnosti vsake 3 mesece priporoča pregled celotne krvne slike.

Tveganje za progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), povezano z zdravljenjem z zdravilom Zinbryta, ni bilo ugotovljeno.

Obravnava pomožnih snovi

To zdravilo vsebuje 0,14 mmol natrija na odmerek. V bistvu je »brez natrija« in se sme uporabljati pri bolnikih, ki so na dieti z omejenim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ne pričakuje se, da bi se zdravilo Zinbryta presnavljalo z jetrnimi encimi ali z ledvičnim izločanjem. Podatkov o sočasni uporabi zdravila Zinbryta s simptomatskimi terapijami za multiplo sklerozo je malo.

Poškodbe jeter

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Zinbryta skupaj z drugimi hepatotoksičnimi zdravili, so nastopili primeri poškodb jeter, čeprav je vloga teh zdravil negotova. Pri dajanju zdravil z znanim

hepatotoksičnim potencialom, vključno z zdravili, ki so na voljo brez recepta, in pripravki rastlinskega izvora, sočasno z zdravilom Zinbryta je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Imunizacija

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem z zdravilom Zinbryta niso preučevali. Cepljenje z živimi cepivi se med zdravljenjem in še do 4 mesece po prekinitvi zdravljenja odsvetuje.

V klinični študiji so bolniki (n = 90), ki so se dolgotrajno zdravili z zdravilom Zinbryta, razvili ustrezne imunske odzive na inaktivirano trivalentno sezonsko cepivo proti gripi. Velikost imunskega odziva na sezonsko cepivo proti gripi in delež bolnikov s serokonverzijo in serozaščito je bil skladen s tistim pri populaciji zdravih prostovoljcev. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Zinbryta, lahko prejmejo neživa cepiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi zdravila Zinbryta pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Zinbryta se lahko uporablja med nosečnostjo le, ko prednosti upravičijo možno tveganje za plod.

Dojenje

Razpoložljivi toksikološki podatki pri doječih opicah *cynomolgus* kažejo na izločanje daklizumaba v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se zdravilo Zinbryta izloča v materino mleko. Čeprav se humani IgG izloča v materino mleko, objavljeni podatki kažejo, da protitelesa v materinem mleku ne vstopajo v obtok pri novorojencu in dojenčku v znatnih količinah. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Če mater želi dojiti med zdravljenjem z zdravilom Zinbryta, je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

V študijah na živalih niso opazili vpliva na plodnost pri samcih ali samicah, ocenjeno z indeksom plodnosti (glejte poglavje 5.3). Ni podatkov o vplivu zdravila Zinbryta na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zinbryta nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V s placebo nadzorovani študiji (študija SELECT) je 417 bolnikov do 1 leto prejelo zdravilo Zinbryta (150 mg, n = 208; 300 mg, n = 209; vsake 4 tedne). V študiji, nadzorovani z učinkovino (študija DECIDE), je vsaj 2 leti in največ 3 leta 919 bolnikov prejelo zdravilo Zinbryta (150 mg, vsake 4 tedne), 922 bolnikov pa je prejelo interferon beta-1a intramuskularno (30 mikrogramov na teden).

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, da so pri bolnikih povzročili prekinitev zdravljenja z zdravilom Zinbryta, so bile jetrne reakcije, vključno s povečanjem serumskih transaminaz (5 %), in kožne reakcije (4 %) (glejte poglavje 4.4).

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Zinbryta, so bili izpuščaj, povišanje alanin-aminotransferaze (ALT), depresija, nazofaringitis, okužba zgornjih dihal, gripa, orofaringealna bolečina in limfadenopatija.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki so navedeni z izrazi, ki jih priporoča MedDRA, in glede na organske sisteme po MedDRA po pogostnosti in incidenci. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki na zdravilo navedeni po padajoči resnosti. Incidenca neželenih učinkov je izražena po naslednjih kategorijah:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- zelo redki ($< 1/10.000$)
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali za zdravilo Zinbryta 150 mg

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihal†	zelo pogosti
	nazofaringitis†	zelo pogosti
	pljučnica	pogosti
	okužba dihal	pogosti
	bronhitis	pogosti
	virusna okužba	pogosti
	gripa†	pogosti
	laringitis	pogosti
	tonzilitis†	pogosti
	faringitis	pogosti
	folikulitis	pogosti
	rinitis*	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfadenopatija†	pogosti
	limfadenitis	pogosti
	anemija*	pogosti
	avtoimunska hemolitična anemija	občasni
Psihiatrične motnje	depresija*	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	orofaringealna bolečina†	pogosti
Bolezni prebavil	driska	pogosti
Bolezni kože in podkožja	dermatitis	pogosti
	alergijski dermatitis	pogosti
	ekcem†	pogosti
	psoriaza	pogosti
	seboroični dermatitis†	pogosti
	eksfoliacija kože	pogosti
	izpuščaj*†	pogosti
	makulopapularni izpuščaj	pogosti
	akne†	pogosti
	eritem	pogosti
	pruritus	pogosti
	suha koža	pogosti
	eksfoliativni izpuščaj	občasni

	toksični kožni izpuščaj	občasni
	numularni ekcem	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija*	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane transaminaze	zelo pogosti
	avtoimunski hepatitis	občasni
	fulminantni hepatitis	neznana pogostnost
Preiskave	nenormalne vrednosti testov delovanja jeter	zelo pogosti
	zmanjšanje števila limfocitov	pogosti

*Opaženo z incidenco, ki je ≥ 2 % večja kot pri placebu

†Opaženo z incidenco, ki je ≥ 2 % večja kot pri interferonu beta-1a (intramuskularno)

Opis izbranih neželenih učinkov

Poškodba jeter

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zinbryta, je prišlo do resnih poškodb jeter, vključno s smrtnimi primeri avtoimunskega hepatitisa in fulminantne odpovedi jeter. Pri 1,7 % bolnikov v kliničnih preskušanjih so opazili resne reakcije, vključno z avtoimunskim hepatitisom, hepatitisom in zlatenico.

V kliničnih študijah so se kadar koli med zdravljenjem in še do 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Zinbryta pojavila povišanja serumskih transaminaz. Pri večini bolnikov so bila povišanja blaga, pod ali do 3 x ULN, in so spontano izzvenela. V kliničnih preskušanjih so pogosteje poročali o povečani incidenci povišanja vrednosti ALT ali AST pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zinbryta, v primerjavi s placebom ali interferonom beta-1a (intramuskularno). Incidenca prekinitev zdravljenja zaradi jetrnih bolezni, povezanih z zdravilom, je bila pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zinbryta, 5 %, pri bolnikih, zdravljenih z interferonom beta-1a (intramuskularno), pa 4 %.

Preglednica 2. Kumulativne incidence največjih zvišanj ALT ali AST (na podlagi laboratorijskih podatkov), ki so jih ugotovili v kliničnih preskušanjih.

	Daklizumab 150 mg (N=1943)	Interferon beta-1a (N=922)	Placebo (N=204)
Celotna izpostavljenost (osebe-leta)	7011	1884	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 ali ALT ≥ 3 x ULN IN celotni bilirubin $\geq$ x 2 ULN	0,77 %	0,1 %	0,5 %

Kožne reakcije

V kliničnih študijah je zdravilo Zinbryta povečalo incidenco kožnih reakcij [18 % v primerjavi s 13 % (placebo); 37 % v primerjavi s 19 % (interferon beta-1a (intramuskularno))] in resnih kožnih reakcij [< 1 % v primerjavi z 0 % (placebo); 2 % v primerjavi z < 1 % (interferon beta-1a (intramuskularno))] v primerjavi s placebom in interferonom beta-1a (intramuskularno).

Najpogostejše kožne reakcije so bile izpuščaj, dermatitis in ekcem. Večina bolnikov je imela blage do zmerne kožne reakcije. Zaradi zdravila Zinbryta je zdravljenje prekinilo 4 % bolnikov.

Depresija

V kliničnih študijah je zdravilo Zinbryta povečalo incidenco depresije [5 % v primerjavi z 1 % (placebo); 8 % v primerjavi s 6 % (interferon beta-1a (intramuskularno))]; incidenca resnih reakcij depresije z zdravilom Zinbryta je bila < 1 %.

Okužbe

V kliničnih študijah je zdravilo Zinbryta povečalo incidenco okužb [50 % v primerjavi s 44 % (placebo); 65 % v primerjavi s 57 % (interferon beta-1a (intramuskularno))] in resnih okužb [3 % v primerjavi z 0 % (placebo); 4 % v primerjavi z 2 % (interferon beta-1a (intramuskularno))] v primerjavi s placebom in interferonom beta-1a (intramuskularno). Najpogostejše vrste okužb so bile okužbe zgornjih dihal in virusne okužbe. Mediana trajanja je bila med skupinami zdravljenja podobna. Stopnja okužb in resnih okužb se sčasoma ni povečala. Večina bolnikov z okužbami je nadaljevala zdravljenje z zdravilom Zinbryta. Do prekinitve zdravljenja z zdravilom Zinbryta zaradi okužb je prišlo pri < 1 %.

Avtoimunska hemolitična anemija

O avtoimunske hemolitične anemije so poročali pri < 1 % bolnikov, ki so jih v kliničnih študijah zdravili z zdravilom Zinbryta.

Bolezni prebavil

V kliničnih študijah so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zinbryta, poročali o povečani incidenci resnega kolitisa (< 1 %).

Limfadenopatija

V kliničnih študijah je zdravilo Zinbryta povečalo incidenco limfadenopatije, pri čemer se je začela pojavljati ves čas obdobja zdravljenja. Zaradi limfadenopatije je zdravljenje prekinilo < 1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Zinbryta. Večina bolnikov z limfadenopatijo je zdravljenje z zdravilom Zinbryta nadaljevala in pri večini primerov je ta izzvenela v 3 mesecih.

Imunogenost

V študiji DECIDE (glejte poglavje 5.1) so pri bolnikih testirali prisotnost protiteles proti zdravilu (daklizumab) v 4. tednu, nato pa približno vsake 3 mesece. Protitelesa proti zdravilu zaradi zdravljenja so opazili pri 19 % (175/913) in nevtralizirajoča protitelesa zaradi zdravljenja pri 8 % (71/913) bolnikov v študiji. Pri večini so bili odzivi s protitelesi proti zdravilu zaradi zdravljenja prehodni (12 % [110/913]), pri preostali manjšini (7 % [65/913]) pa so bili obstojni. Med bolniki, ki jih je bilo možno oceniti, je bil pri večini odziv z nevtralizirajočimi protitelesi zaradi zdravljenja prehodni (6 % [56 od 913]), 2 % bolnikov (15 od 913) pa sta imela obstojen odziv. Odzivi s protitelesi proti zdravilu in nevtralizirajočimi protitelesi zaradi zdravljenja so se pretežno pojavili v prvem letu zdravljenja, njihova pogostnost pa se je z nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Zinbryta zmanjševala.

Pri bolnikih z nevtralizirajočimi protitelesi se je očistek daklizumaba povprečno povečal za 19 % (glejte poglavje 5.2). Med razvojem protiteles proti zdravilu ali nevtralizirajočih protiteles in kliničnim odzivom, neželenimi učinki ali farmakodinamičnim profilom daklizumaba ni bilo očitne korelacije.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročane izkušnje s prevelikim odmerjanjem so omejene. Varnosti odmerkov, večjih od 300 mg, apliciranih subkutano, in 400 mg, apliciranih intravensko, niso ovrednotili. Odmerke do te ravni so bolniki dobro prenašali brez dokazov akutne toksičnosti. Pričakuje se, da bodo možni neželeni učinki nad to ravni v skladu z varnostnim profilom za daklizumab pri bolnikih z multiplo sklerozo.

Ukrepi

V primeru prevelikega odmerka bo morda treba bolnike zdravniško oskrbeti in jim nuditi ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interleukinov, oznaka ATC: L04AC01

Mehanizem delovanja

Daklizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, ki se veže na CD25 (IL-2R α) in prepreči vezavo IL-2 na CD25. Daklizumab modulira sporočanje IL-2 z zaviranjem od CD25 odvisnega sporočanja receptorjev IL-2 z visoko afiniteto, kar povzroči višje ravni razpoložljivega IL-2 za sporočanje prek receptorjev IL-2 z zmerno afiniteto. Ključni učinek te modulacije poti IL-2, ki je morda povezan s terapevtskimi učinki daklizumaba pri multipli sklerozi, vključuje selektivni antagonizem odzivov aktiviranih celic T in ekspanzijo imunoregulacijskih naravnih celic ubijalk CD56^{bright}, za katere se je pokazalo, da selektivno zmanjšujejo aktivirane celice T. Ti imunomodulirajoči učinki daklizumaba skupaj naj bi zmanjševali patologijo osrednjega živčnega sistema pri multipli sklerozi in s tem zmanjševali pojavnost recidivov in napredovanje bolezni.

Farmakodinamični učinki

V kliničnih študijah so bili farmakodinamični učinki zdravila Zinbryta 150 mg, apliciranega subkutano vsake 4 tedne, skladni z modulacijo sporočanja IL-2, kar je bilo dokazano s hitrim in trajnim nasičenjem ciljnih receptorjev CD25 na cirkulirajočih celicah T in trajnem, približno 2-kratnem povešanem serumske koncentracije IL-2. Poleg tega so v 2 tednih po prvem odmerku opazili povečanje ravni naravnih celic ubijalk CD56^{bright} in zmanjšanje ravni regulatornih celic T (opredeljenih kot celice T CD4⁺CD127^{low}FoxP3⁺), s trajnim 5-kratnim povečanjem ravni naravnih celic ubijalk CD56^{bright} nad izhodišče in približno 60% zmanjšanjem ravni regulatornih celic T v fazi zdravljenja; ravni so se na izhodiščne vrnila približno 20 do 24 tednov po zadnjem odmerku. Med zdravljenjem z zdravilom Zinbryta je ostalo povprečno število celic glavnih imunskih podskupin (celice T, B in naravne celice ubijalke) znotraj normalnih razponov; skupno število limfocitov, celic T in B se je povprečno zmanjšalo za $\leq 10\%$ od izhodišča v prvem letu zdravljenja. Skupno število limfocitov se je vrnilo na izhodiščne ravni približno 8 do 12 tednov po zadnjem odmerku zdravila Zinbryta (150 mg). Skupno število limfocitov $< 0,8 \times 10^9$ celic/l (terminološko poenoteni kriteriji za neželene učinke (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events)) 2. stopnje; vsaj ena meritev) se je pojavilo pri 4 % bolnikov, zdravljenih s placebom, in 5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Zinbryta v študiji SELECT, in pri 9 % bolnikov, zdravljenih z interferonom beta-1a (intramuskularno), in pri 8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Zinbryta v študiji DECIDE. Skupno število naravnih celic ubijalk se je povečalo za približno 1,5-krat kot posledica spremembe pri naravnih celicah ubijalkah CD56^{bright}.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Zinbryta je bila dokazana v dveh študijah (SELECT in DECIDE) pri bolnikih z recidivno multiplo sklerozo. Študija SELECT je bila dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana študija, v kateri so bolniki 52 tednov prejeli zdravilo Zinbryta 150 mg (n = 208) ali 300 mg (n = 209) oziroma placebo (n = 204) vsake 4 tedne. Študija DECIDE je bila dvojno slepa, randomizirana študija z vzporednimi skupinami, nadzorovana z učinkovino, z zdravilom Zinbryta 150 mg vsake 4 tedne (n = 919) v primerjavi z interferonom beta-1a (intramuskularno) 30 mikrogramov na teden (n = 922), ki je trajala vsaj 2 leti do največ 3 leta (96 do 144 tednov). Zasnova študije in izhodiščne značilnosti so predstavljeni v preglednici 3.

Preglednica 3: Zasnova študije in izhodiščne značilnosti za študijo SELECT in študijo DECIDE

Ime študije	SELECT	DECIDE
Zasnova študije		
Zdravljenje	52 tednov	96 do 144 tednov
Zgodovina bolezni	Bolniki z recidivno multiplo sklerozo, z vsaj 1 recidivom (kliničnim in/ali na MR slikanju) v letu pred randomizacijo, ki so imeli seštevek EDSS med 0 in 5,0. Za študijo DECIDE sta bila potrebna vsaj 2 recidiva (med katerim je bil en klinični recidiv) v predhodnih 3 letih.	
Izhodiščne značilnosti		
Povprečna starost (leta)	35,7	36,3
Povprečno trajanje bolezni (leta)	4,1	4,2
Povprečno število recidivov v 12 mesecih pred študijo	1,4	1,6
Mediana seštevka EDSS	2,5	2,0
Odstotek z EDSS $\geq 3,5$	36 %	30 %
Odstotek z lezijami, vidnimi z gadolinijem, ≥ 1 (povprečje)	44 % (1,8)	46 % (2,1)
Odstotek ≥ 2 recidivov v letu pred študijo	31 %	46 %
Odstotek pred uporabo DMT (%)	20 %	41 %

Rezultati za študijo SELECT so prikazani v preglednici 4. Zdravljenje z zdravilom Zinbryta 150 mg vsake 4 tedne v primerjavi s placebom je značilno zmanjšalo letno stopnjo recidivov (ARR - annualised relapse rate) in tveganje za recidiv v primerjavi s placebom. Poleg tega je bil pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zinbryta, statistično značilen učinek na 24-tedensko potrjeno napredovanje bolezni z razmerjem ogroženosti 0,24 [95 % IZ: 0,09, 0,63]. Odmerek 300 mg v primerjavi z odmerkom 150 mg ni prinesel dodatnih prednosti.

Preglednica 4: Klinični rezultati in rezultati MR slikanja v študiji SELECT (pri 52 tednih)

	Placebo	Zinbryta 150 mg	Vrednost p
Klinični opazovani dogodki			
Število bolnikov	196	201	
Letna stopnja recidivov	0,458	0,211	
Razmerje pogostnosti [95 % IZ]		0,461 [0,318, 0,668]	p<0,0001
Odstotek bolnikov brez recidiva	64 %	81 %	
Razmerje ogroženosti* [95 % IZ]		0,45 [0,30, 0,67]	p<0,0001
Odstotek s 24-tedenskim potrjenim napredovanjem bolezni	11 %	2,6 %	
Razmerje ogroženosti [95 % IZ]		0,24 [0,09, 0,63]	p=0,0037
Odstotek z 12-tedenskim potrjenim napredovanjem bolezni	13 %	6 %	
Razmerje ogroženosti [95 % IZ]		0,43 [0,21, 0,88]	p=0,0211
Povprečno zmanjšanje fizičnega seštevka MSIS-29	poslabšanje za 3,0 točke	izboljšanje za 1,0 točko	p=0,0008
Opazovani dogodki na MR slikanju[#]			
Povprečno število novih ali na novo povečanih hiperintenzivnih lezij T2	8,13	2,4	
Povprečno razmerje lezij [95 % IZ]		0,30 [0,22, 0,40]	p<0,0001
Povprečno število novih lezij T1, vidnih z gadolinijem, med 8. in 24. tednom (pri mesečnih slikanjih z MR)	4,79	1,46	
Povprečno razmerje lezij [95 % IZ]		0,31 [0,20, 0,48]	p<0,0001

*Razmerje ogroženosti za tveganje za recidiv

[#]Pri analizah MR slikanja so uporabili ovrednotene nabore podatkov za vsak opazovani dogodek; T1, vidno z gadolinijem: intenzivna populacija z MR slikanjem

Preglednica 5 in sliki 1–2 prikazujeta rezultate študije DECIDE. Zdravilo Zinbryta je značilno zmanjšalo ARR in tveganje za recidiv v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z interferonom beta-1a (intramuskularno). Poleg tega je bil pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zinbryta, statistično značilen učinek na 24-tedensko potrjeno napredovanje bolezni z razmerjem ogroženosti 0,73 [95 % IZ: 0,55, 0,98]. V 96. tednu je zdravilo Zinbryta pokazalo statistično značilno zmanjšanje števila novih in na novo povečanih hiperintenzivnih lezij T2, števila novih lezij T1, vidnih z gadolinijem, in povprečnega števila novih hipointenzivnih lezij T1. Poleg tega je zdravilo Zinbryta zmanjšalo klinično pomembno poslabšanje fizičnega vpliva multiple skleroze, o katerem poročajo bolniki, (poslabšanja za $\geq 7,5$ točk od izhodišča do 96. tedna v fizičnem seštevku MSIS-29) v primerjavi z interferonom beta-1a (intramuskularno).

Preglednica 5: Klinični rezultati in rezultati MR slikanja v študiji DECIDE (96 do 144 tednov)
(Vrednosti se nanašajo na rezultate pri 96 tednih, razen kjer je navedeno drugače.)

	Interferon beta-1a (intramuskularno) 30 mikrogramov	Zdravilo Zinbryta 150 mg	Vrednost p
Klinični opazovani dogodki			
Število bolnikov	922	919	
Letna stopnja recidivov*	0,393	0,216	
Razmerje pogostnosti * [95 % IZ]		0,550 [0,469, 0,645]	p<0,0001
Odstotek bolnikov brez recidiva	59 %	73%	
Razmerje ogroženosti# * [95 % IZ]		0,59 [0,50, 0,69]	p<0,0001
Odstotek s 24-tedenskim potrjenim napredovanjem bolezni	12 %	9 %	
Razmerje ogroženosti* [95 % IZ]		0,73 [0,55, 0,98]	p=0,03
Odstotek s 12-tedenskim potrjenim napredovanjem bolezni	14 %	12 %	
Razmerje ogroženosti* [95 % IZ]		0,84 0,66, 1,07]	p=0,16
Odstotek bolnikov s klinično pomembnim poslabšanjem s fizičnim seštevkom MSIS-29 (≥ 7,5 točk)	23 %	19%	
Razmerje obetov [95 % IZ]		0,76 [0,60, 0,95]	p=0,018
Opazovani dogodki na MR slikanju†			
Povprečno število novih ali na novo povečanih hiperintenzivnih lezij T2	9,44	4,31	
Povprečno razmerje lezij [95 % IZ]		0,46 [0,39, 0,53]	p<0.0001
Povprečno število novih lezij T1, vidnih z gadolinijem	1,0	0,4	
Razmerje obetov [95 % IZ]		0,25 [0,20, 0,32]	p<0,0001
Povprečno število novih hipointenzivnih lezij T1	4,43	2,13	
Povprečno razmerje lezij [95 % IZ]		0,48 [0,42, 0,55]	p<0,0001

* Pogostnost in zmanjšanje tveganja/opazovani dogodki se izračunajo na obdobje do 144 tednov.

Razmerje ogroženosti za tveganje za recidiv.

† Pri analizah MR slikanja so uporabili ovrednotene nabore podatkov za vsak opazovani dogodek MR slikanja.

Analiza podskupin študij SELECT in DECIDE je pokazala dosleden učinek zdravila Zinbryta v primerjavi s placebom in interferonom beta-1a (intramuskularno) za podskupine, opredeljene z demografskimi značilnostmi in značilnostmi multiple skleroze. V analizi podskupin študije DECIDE so opazili statistično značilno zmanjšanje v primerjavi z interferonom beta-1a (intramuskularno) pri ARR in številu novih ali na novo povečanih hiperintenzivnih lezij T2 za podskupine (spol, starost, predhodna zdravljenja multiple skleroze z DMT in ravni aktivnosti bolezni).

Čeprav je bil učinek na napredovanje bolezni povečini opažen pri bolnikih z izhodiščnim EDSS < 3,5, so bili dokazi o učinkovitosti opazni tudi pri bolnikih z recidivno sekundarno progresivno multiplo sklerozo (SPMS), kot to opredeljuje izhodiščni EDSS $\geq 3,5$ in vsaj eden od treh: 24-tedensko potrjeno poslabšanje EDSS ali ≥ 20 % upad pri časovno omejeni hoji na 25 čevljev (=7,62 m) (T25FW – Timed 25 Foot Walk) ali ≥ 20 % upad pri Peg testu z 9 luknjami (9-HPT – 9-Hole Peg Test).

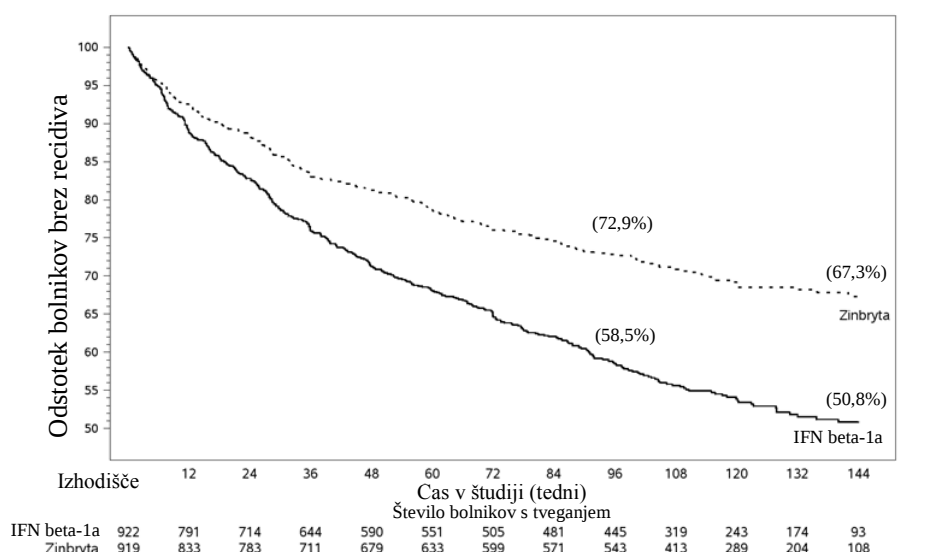
Učinkovitost pri bolnikih z zelo aktivno boleznijo

Zelo aktivna bolezen je bila opredeljena kot sledi:

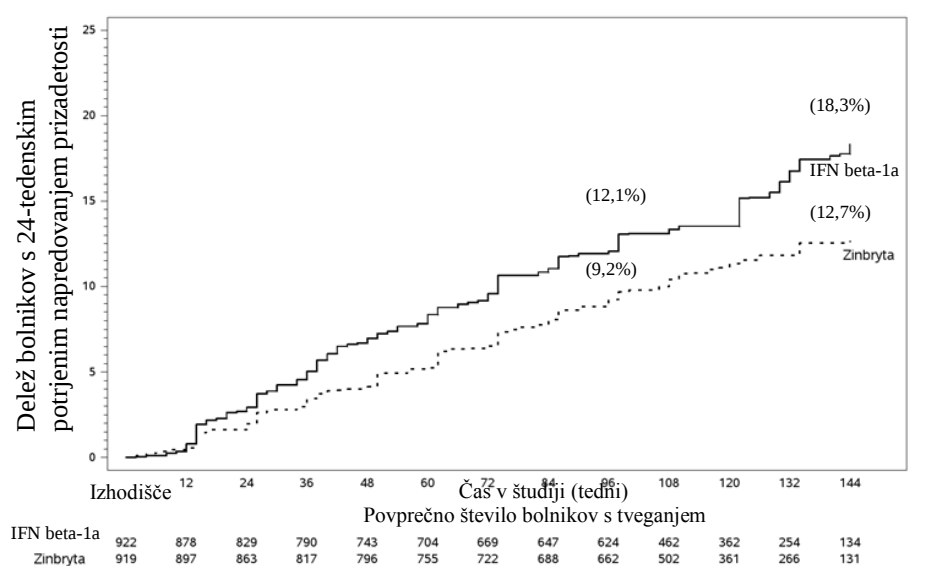
- bolniki z 2 ali več recidivi v 1 letu in z 1 ali več lezij, vidno z gadolinijem, pri MR slikanju možganov ali
- bolniki, ki se niso odzvali na poln in ustrezen (vsaj enoletni) predhodni cikel zdravljenja z DMT, ki so imeli vsaj 1 recidiv v prejšnjem letu med zdravljenjem, in vsaj 9 hiperintenzivnih lezij T2 na MR slikanju glave ali vsaj 1 lezijo, vidno z gadolinijem, ali ki so imeli nespremenjeno ali povečano stopnjo recidivov v prejšnjem letu v primerjavi s prejšnjima 2 letoma.

Podatki kliničnih preskušanj za študijo DECIDE so dokazali skladne učinke zdravljenja v podskupini z zelo aktivno boleznijo. V primerjavi z interferonom beta-1a intramuskularno (n = 440), je zdravilo Zinbryta (n = 404) vodilo do zmanjšanja ARR (razmerje pogostnosti 0,52 [95 % IZ: 0,42, 0,64], $p < 0,0001$), števila novih ali na novo povečanih hiperintenzivnih lezij T2 (povprečno razmerje lezij 0,46 [95 % IZ: 0,37, 0,57], $p < 0,0001$), in 24-tedensko potrjenega napredovanja bolezni (razmerje ogroženosti 0,60 [95 % IZ: 0,40, 0,89], $p = 0,012$).

Slika 1: Odstotek bolnikov brez recidiva (študija DECIDE)



Slika 2: Delež bolnikov s 24-tedensko potrjeno boleznijo (študija DECIDE)



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zinbryta za eno ali več podskupin pediatrične populacije z multiplo sklerozo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika daklizumaba je dobro opisana v dvoprostornem modelu z absorpcijo in izločanjem prvega reda.

Absorpcija

Po subkutanem dajanju daklizumaba je bil razpon mediane časa za doseganje največje koncentracije v serumu (t_{max}) od 5 do 7 dni. Absolutna biološka uporabnost daklizumaba 150 mg, apliciranega subkutano, je bila približno 90 % na podlagi medštudijske analize populacijske farmakokinetike subkutanega in intravenskega odmerjanja.

Porazdelitev

Po subkutani uporabi daklizumaba 150 mg vsake 4 tedne je bilo stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij daklizumaba v serumu doseženo do 4. odmerka; daklizumab se je akumuliral do ravni, ki je bila približno 2,5-kratnik v primerjavi z enkratnim odmerkom. V stanju dinamičnega ravnovesja so bile vrednosti povprečne največje koncentracije v serumu (c_{max}), najmanjše koncentracije v serumu (c_{min}) in površina pod časovno krivuljo koncentracije v serumu v intervalu odmerjanja (AUC_{tau}) daklizumaba približno 30 mikrogramov/ml, 15 mikrogramov/ml in 640 dan*mikrogramov/ml, s približno 40-odstotno variabilnostjo med bolniki (% CV).

Na podlagi medštudijske analize populacijske farmakokinetike je volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja daklizumaba 6,34 l pri bolniku s telesno maso 68 kg (približno mediana ocenjenih bolnikov). Ta majhen volumen porazdelitve kaže, da je daklizumab primarno omejen na ožilje in intersticijski prostor.

Biotransformacija

Natančne poti presnavljanja daklizumaba niso opisali. Kot monoklonsko protitelo IgG1 se pričakuje, da se daklizumab katabolično presnovi na peptide in aminokisline na enak način kot endogeni IgG. Ne pričakuje se, da bi se daklizumab presnavljal z jetrnimi encimi, kot so izoenzimi CYP (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Kot monoklonsko protitelo IgG1 se ne pričakuje, da bi se daklizumab izločal skozi ledvice.

Na podlagi medštudijske analize populacijske farmakokinetike je očistek daklizumaba 0,212 l/dan z vrednostjo končnega razpolovnega časa približno 21 dni. Očistek daklizumaba pri bolnikih, pri katerih se razvijejo nevtralizirajoča protitelesa, je bil povprečno 19 % večji (glejte poglavje 4.8 Imunogenost).

Linearnost/nelinearnost

V skladu z rezultati posamičnih študij je medštudijska analiza populacijske farmakokinetike pokazala, da je izpostavljenost daklizumabu več kot sorazmerna z odmerkom pri subkutanem odmerku 50 mg do 100 mg, in da je sorazmerna z odmerkom v razponu subkutanega odmerka 100 mg do 300 mg.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Znotraj preučevanih režimov subkutanega odmerjanja daklizumaba 150 mg in 300 mg vsake 4 tedne pri bolnikih z multiplo sklerozo ni bilo jasnega razmerja med izpostavljenostjo daklizumabu in opazovanimi dogodki klinične učinkovitosti (ARR, lezije T2 in lezije, vidne z gadolinijem), ali izbranimi opazovanimi dogodki varnosti (resne okužbe, zmerni ali resni kožni neželeni učinki in vrednosti AST/ALT > 5-kratna ULN).

Posebne populacije

Ledvična ali jetrna okvara

Študij za ovrednotenje farmakokinetike daklizumaba pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro niso izvedli. Ne pričakuje se, da bi se daklizumab izločal skozi ledvice ali presnavljal z jetrnimi encimi (glejte poglavje 4.2).

Telesna masa

Na podlagi medštudijske analize populacijske farmakokinetike je bila telesna masa vzrok za manj kot 40 % variabilnost med bolniki pri očistku daklizumaba. Pomembnih razlik v klinični učinkovitosti ali

varnosti med podskupinami bolnikov z multiplo sklerozo glede na kvartile telesne mase v študiji DECIDE niso opazili.

Starost in spol

Na podlagi medštudijske analize populacijske farmakokinetike na farmakokinetiko daklizumaba nista vplivala starost (razpon: 18 do 66 let; n = 1670) ali spol (n = 567 moških in 1103 žensk).

Rasa

Razlik v farmakokinetiki med zdravimi japonskimi in belskimi prostovoljci niso opazili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije so izvedli na opicah vrste *cynomolgus* zaradi specifičnosti vrste pri vezavi daklizumaba samo na CD25 pri ljudeh ali primatih.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti z daklizumabom niso izvajali. V dveh 9-mesečnih študijah pri opicah niso opazili preneoplastičnega ali neoplastičnega tkiva.

Mutageneza

Študij genotoksičnosti niso izvajali.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Daklizumab ni vplival na sposobnost razmnoževanja pri samicah in samcih opic vrste *cynomolgus* (AUC pri samicah in samcih do 85- oz. 100-krat večji, kot je izpostavljenost pri kliničnih odmerkih). Učinka na razvoj fetusa in dokazov o teratogenosti ni bilo. Daklizumab nima vpliva na perinatalni in postnatalni razvoj potomcev od rojstva do 6 mesecev starosti. Izpostavljenosti (AUC) v teh študijah so bile v razponu od 55- do 140-krat večje od opaženih pri kliničnih odmerkih. Daklizumab so odkrili v mleku 11/14 opic v laktaciji v ravneh, ki so bile < 0,122 % ravni v serumu matere, brez neželenih učinkov pri potomcih.

Toksikologija

V dveh 9-mesečnih študijah, izvedenih na opicah vrste *cynomolgus*, so daklizumab subkutano dajali dvakrat tedensko v odmerkih od 10 do 200 mg/kg. Kronično dajanje daklizumaba pri vseh odmerkih je povečalo incidenco izsledkov na koži (v primerjavi z opaženimi pri kontrolnih živalih). Ti izsledki (suhe, rdeče izbočene kožne zaplate, v primerjavi s kontrolo, kar mikroskopsko korelira z akantozo/hiperkeratozo in subakutnim do kroničnim vnetjem) so bili opisani pretežno kot blagi do zmerni, en primer pa je bil ocenjen kot resen.

Od odmerka odvisno povečanje incidence agregatov celic mikroglije glede na ozadje so opazili v možganih in hrbtenjači opic, tretiranih z ≥ 35 mg/kg, (AUC 27-krat večji kot pri kliničnem odmerku). Po do 12-tedenskem obdobju okrevanja so opazili dokaze reverzibilnosti. Incidenca ali resnost agregatov celic mikroglije pri opicah se niso povečali s podaljšanim trajanjem odmerjanja in niso bili povezani z nevronskimi poškodbami ali nevro-vedenjskimi učinki. Majhna podskupina agregatov celic mikroglije je bila povezana z mikrokrvavitvijo, a brez vidnih funkcionalnih posledic pri opicah.

Raziskovalne študije *in vitro* kažejo, da agregati celic mikroglije ne nastajajo kot neposredni učinek daklizumaba na mikroglijske celice, temveč so verjetno posledica povečanja biološke uporabnosti lokalnega IL-2.

Klinični pomen agregatov celic mikroglije ni znan, vendar pri opicah niso opazili škodljivih nevroloških vplivov, ki bi jih lahko pripisali mikroskopskim spremembam.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev sukcinat
sukcinska kislina
natrijev klorid
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravilo Zinbryta lahko 30 dni shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) v originalni ovojnini.

Zdravila Zinbryta ne dajajte nazaj v hladilnik, ko se ogreje na sobno temperaturo.

Če je bilo zdravilo Zinbryta zunaj hladilnika skupaj več kot 30 dni ali če niste prepričani, kako dolgo je zdravilo Zinbryta stalo pri sobni temperaturi, ga zavržite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za dodatne informacije o shranjevanju pri sobni temperaturi glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga iz stekla (tip I) z gumijastim zamaškom in termoplastičnim togim varovalom za iglo, ki vsebuje 1 ml raztopine. Na injekcijsko brizgo je pritrjena 0,5-palčna igla velikosti 29 G.

Velikosti pakiranja:

- Pakiranje z eno 150-mg napolnjeno injekcijsko brizgo.
- 3-mesečno skupno pakiranje, ki vsebuje tri 150-mg napolnjene injekcijske brizge (3 škatle, ki vsebujejo vsak po eno 1 injekcijsko brizgo).

Napolnjena injekcijska brizga zdravila Zinbryta je vgrajena v napolnjen injekcijski peresnik z vzmetjo, ki se imenuje napolnjen injekcijski peresnik Zinbryta. Injekcijska brizga v napolnjenem injekcijskem peresniku je iz stekla (tip I) z zamaškom iz gume in termoplastičnim togim varovalom za iglo, ki vsebuje 1 ml raztopine. Na injekcijsko brizgo je pritrjena 0,5-palčna igla velikosti 29 G.

Velikosti pakiranja:

- Pakiranje z enim 150-mg napolnjenim injekcijskim peresnikom.
- 3-mesečno skupno pakiranje, ki vsebuje tri 150-mg napolnjene injekcijske peresnike (3 škatle, ki vsebujejo vsak po en 1 napolnjen injekcijski peresnik).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01. julij 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke učinkovine:

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
ZDRUŽENE DRŽAVE AMERIKE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij:

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznam EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba

posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Vodnik za zdravnike pri obvladovanju tveganj za jetra, opozorilna kartica za bolnika in potrditveni obrazec

Pred prihodom zdravila Zinbryta na trg v vsaki državi članici mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom z nacionalnim pristojnim organom uskladiti vsebino in obliko izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici EU, v kateri se trži zdravilo Zinbryta, vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, prejeli izobraževalno gradivo, ki je namenjeno preprečevanju oziroma zmanjševanju tveganja resnih poškodb jeter (ki so lahko življenjsko nevarne ali smrtne), in obveščanju bolnikov o nepredvidljivosti teh dogodkov. Vsebovati mora naslednje elemente:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) in navodilo za uporabo (PIL);
- vodnik za zdravnike pri obvladovanju tveganj za jetra;
- opozorilno kartico za bolnika;
- potrditveni obrazec.

Vodnik za zdravnike pri obvladovanju tveganj za jetra mora zdravstvene delavce obvestiti o:

- nepredvidljivem tveganju za resne in potencialno smrtne poškodbe jeter kadar koli med zdravljenjem in še več mesecev po zadnjem odmerku;
- kontraindikaciji pri vseh bolnikih z obstoječo boleznijo jeter ali okvaro jeter;
- priporočilu, naj se zdravljenje ne uvaja pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi (razen multiple skleroze);
- potrebi presejanja za hepatitis B in C pred začetkom zdravljenja in o potrebi, da se bolniki, ki imajo pozitiven test na okužbo s HBV ali HCV, posvetujejo z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju teh bolezni;
- priporočilu, naj se zdravilo Zinbryta ne uvaja pri bolnikih, ki imajo ALT ali AST $\geq$ 2-krat višje od ULN, in naj se zdravljenje prekine pri bolnikih z AST ali ALT, ki je $>$ 3-krat višja od ULN;
- pomembnosti spremljanja delovanja jeter (AST, ALT in raven celotnega bilirubina) vsaj enkrat na mesec (ali pogosteje, če je klinično indicirano) kolikor je mogoče neposredno pred vsako uporabo zdravila in še do šest mesecev po zadnjem odmerku;
- obravnavanju bolnikov, ki prejema zdravilo Zinbryta, pri katerih se pojavijo znaki in simptomi možne poškodbe jeter, ki vključuje prekinitev zdravljenja, možnost dodatnega zdravljenja in takojšnjo napotitev k hepatologu;
- potrebni previdnosti glede sočasne uporabe drugih hepatotoksičnih zdravil;
- potrebi, da zdravstveni delavec bolniku posreduje opozorilno kartico za bolnika in potrditveni obrazec, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zinbryta pogovori z bolnikom o njuni vsebini, da obvesti bolnike o tveganju za poškodbe jeter, potrebi po rednem spremljanju in znakih ali simptomih, ki kažejo na moteno delovanje jeter.

Opozorilna kartica za bolnika mora:

- biti oblikovana tako, da omogoči zdravnikom predstavitev informacij na bolniku prijazen način;
- obvestiti bolnike o nepredvidljivem tveganju za resne in potencialno smrtne poškodbe jeter kadar koli med zdravljenjem in še več mesecev po zadnjem zdravljenju;
- obvestiti bolnike, da je treba spremljati delovanje jeter med zdravljenjem in še do 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Zinbryta;
- poučiti bolnika o pomembnosti:
 - da enkrat na mesec (ali pogosteje, če je to klinično indicirano med zdravljenjem) opravi teste delovanja jeter;
 - prepoznavanja simptomov in znakov možne poškodbe jeter, da se bodo zavedali okoliščin, v katerih se morajo pravočasno obrniti na zdravnika.

Potrditveni obrazec ima namen zagotavljanja informacij bolnikom o tveganju za resne poškodbe jeter. Vključevati mora naslednje elemente:

- pred (ponovnim) začetkom zdravljenja, potrditev:
 - pogovora med zdravnikom in bolnikom o tveganju za resne in potencialno smrtne poškodbe jeter in nepredvidljivi naravi takih reakcij in možnosti zamenjave zdravila v primeru, ko je raven AST ali ALT >3-krat ULN;
 - da bolnik razume posredovane informacije o tveganju;
 - o prejemu kopije potrditvenega obrazca;
 - o prejemu opozorilne kartice za bolnika;
- pomembnost spremljanja delovanja jeter vsaj enkrat na mesec med zdravljenjem (ali pogosteje, če je to klinično indicirano) in še do 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila;
- pomembnost odkrivanja znakov in simptomov, ki bi lahko kazali na poškodbo jeter, in pomembnost takojšnjega posvetovanja z zdravnikom, če se kateri koli izmed njih pojavi;
- bolnikovi podatki, podpis in datum;
- ime in podpis zdravnika, ki predpisuje zdravilo, in datum.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Zinbryta 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zinbryta 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
daklizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 150 mg daklizumaba v 1 ml.

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 150 mg daklizumaba v 1 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev sukcinat, sukcijska kislina, natrijev klorid, polisorbit 80, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga

1 napolnjen injekcijski peresnik

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

Odprite tukaj

Odtrgajte tukaj

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) za enkratno obdobje do 30 dni. Po shranjevanju pri sobni temperaturi ne dajajte več nazaj v hladilnik.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Zinbryta

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:

SN:

NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**SKUPNO ZUNANJE PAKIRANJE (s podatki za t.i. modro okno)****1. IME ZDRAVILA**

Zinbryta 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zinbryta 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
daklizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 150 mg daklizumaba v 1 ml.

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 150 mg daklizumaba v 1 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev sukcinat, sukcijska kislina, natrijev klorid, polisorbit 80, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Skupno pakiranje: 3 (3 pakiranja z 1) napolnjene injekcijske brizge

Skupno pakiranje: 3 (3 pakiranja z 1) napolnjeni injekcijski peresniki

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) za enkratno obdobje do 30 dni. Po shranjevanju pri sobni temperaturi ne dajajte več nazaj v hladilnik.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Zinbryta

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:

SN:

NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

SKUPNO NOTRANJE PAKIRANJE (brez podatkov za t.i. modro okno)

1. IME ZDRAVILA

Zinbryta 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zinbryta 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
daklizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 150 mg daklizumaba v 1 ml.

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 150 mg daklizumaba v 1 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev sukcinat, sukcijska kislina, natrijev klorid, polisorbit 80, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga. Sestavni del skupnega pakiranja, ni za posamično prodajo.

1 napolnjen injekcijski peresnik. Sestavni del skupnega pakiranja, ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

Odprite tukaj

Odtргajte tukaj

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Lahko shranite pri sobni temperaturi (do 30 °C) za enkratno obdobje do 30 dni. Po shranjevanju pri sobni temperaturi ne dajajte več nazaj v hladilnik.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Zinbryta

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Nalepka napolnjene injekcijske brizge

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zinbryta 150 mg injekcija
daklizumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Nalepka napolnjenega injekcijskega peresnika

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zinbryta 150 mg injekcija
daklizumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zinbryta 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi **Zinbryta 150 mg** raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku **daklizumab**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

Poleg tega navodila vam bo zdravnik dal tudi Opozorilno kartico za bolnika. Vsebuje pomembne informacije o varnosti, ki jih morate vedeti pred zdravljenjem z zdravilom Zinbryta in med njim.

- Navodilo in Opozorilno kartico za bolnika shranite. Morda ju boste želeli ponovno prebrati. Navodilo in kartico shranite med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Zinbryta, saj se lahko neželeni učinki pojavijo tudi po tem, ko prenehate z zdravljenjem.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zinbryta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zinbryta
3. Kako uporabljati zdravilo Zinbryta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zinbryta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za injiciranje zdravila Zinbryta

1. Kaj je zdravilo Zinbryta in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina zdravila Zinbryta je daklizumab. To je vrsta zdravila, ki se imenuje monoklonsko protitelo.

Za kaj uporabljamo zdravilo Zinbryta

Zdravilo Zinbryta se uporablja za zdravljenje recidivne oblike multiple skleroze (MS) pri odraslih, ki se niso odzvali na zdravljenje kljub zdravljenju z vsaj dvema zdraviloma za MS in ki ne morejo prejemati drugih zdravil.

Pri MS telesni imunski sistem povzroča vnetje, ki poškoduje zaščitno ovojnico (imenovano mielin) okoli živcev v osrednjem živčnem sistemu (vključno z možgani in hrbtenjačo). Izguba mielina se imenuje demielinizacija. Zaradi tega živci prenehajo delovati pravilno.

Ljudje z recidivno MS imajo ponavljajoče napade (recidive) simptomov, ki jih povzročajo nepravilno delujoči živci. Ti simptomi se med bolniki razlikujejo, vendar običajno vključujejo težave s hojo, vidom in ravnotežjem.

Simptomi lahko po recidivu povsem izginejo, toda sčasoma nekatere težave med recidivi ostanejo in ovirajo vsakodnevne dejavnosti.

Kako deluje zdravilo Zinbryta

Zdravilo Zinbryta učinkuje tako, da telesnemu imunskemu sistemu preprečuje poškodovanje možganov in hrbtenjače. To lahko pomaga pri zmanjšanju števila recidivov, ki jih imate, in upočasni onesposablajoče učinke MS. Zdravljenje z zdravilom Zinbryta lahko pomaga preprečiti slabšanje bolezni, vendar MS ne ozdravi. Zdravnik bo odločil o tem, ali je zdravilo Zinbryta pravo zdravilo za vas.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zinbryta

Ne uporabljajte zdravila Zinbryta

- če ste že prej imeli resne alergijske reakcije na daklizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate težave z jetri.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Zinbryta se posvetujte z zdravnikom:

- če imate poleg MS še kakšne druge avtoimunske bolezni;
- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati kakšna druga zdravila in pripravke rastlinskega izvora. Zdravnik bo ocenil, ali imajo katera od zdravil ali pripravkov, ki jih jemljete, neželene učinke na jetra in ali smete med jemanjem zdravila Zinbryta jemati ta zdravila še naprej;
- če imate **depresijo** ali ste jo imeli v preteklosti.
- če imate **resno okužbo**, kot je pljučnica.
- če ste kdaj koli imeli **tuberkulozo** (imenovano tudi TB) ali živite na območju, kjer so okužbe s TB pogoste, imate lahko večje tveganje za TB. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zinbryta vas lahko testirajo za TB in spremljajo med zdravljenjem.

Možne težave z jetri

Zdravilo Zinbryta lahko povzroči resne težave z jetri, ki so lahko življenjsko nevarne ali celo povzročijo smrt. Resne težave z jetri se lahko pojavijo kmalu po začetku jemanja zdravila Zinbryta, kadar koli med zdravljenjem in še več mesecev po prenehanju jemanja zdravila. Tudi če prej še niste imeli težav z jetri, bo vaš zdravnik opravil krvne preiskave, da testira delovanje vaših jeter. Morali boste:

- **opraviti krvno preiskavo pred začetkom** zdravljenja, s katero bodo preverili delovanje vaših jeter in se prepričali, ali imate hepatitis B ali C. Če bo vaša krvna preiskava pokazala, da imate kakšne težave z jetri, bo zdravnik odločil o tem, ali boste začeli prejemati zdravilo Zinbryta;
- **opravljati vsaj mesečne krvne preiskave med** zdravljenjem kolikor mogoče neposredno pred vsakim odmerkom zdravila Zinbryta, ali še pogosteje, če zdravnik odloči, da je to potrebno,
- opravljati preiskave **do 6 mesecev po ustavitvi** zdravljenja. Neželeni učinki se lahko pojavijo tudi po koncu zdravljenja (glejte resne neželene učinke v poglavju 4).

Redno izvajanje teh krvnih preiskav je zelo pomembno. Če ne boste šli na načrtovane preiskave krvi, lahko zdravnik odloči, da vas bo prenehal zdraviti z zdravilom Zinbryta.

Prejeli boste Opozorilno kartico za bolnika z dodatnimi informacijami o stvareh, na katere morate biti med uporabo zdravila Zinbryta pozorni. Kartico shranite med zdravljenjem in še 6 mesecev potem. Ko se kakor koli zdravite, tudi če ni zaradi MS, to Opozorilno kartico za bolnika pokažite zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri.

Če opazite kar koli od naslednjega, takoj obvestite zdravnika:

- nepojasnjena navzea (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- bolečina v trebuhu
- povečana utrujenost
- izguba apetita
- porumenitev kože ali beločnic
- temen urin (barve čaja)

Ti simptomi lahko kažejo na težave z jetri. Če se pojavijo težave z jetri, vas lahko vaš zdravnik za zdravljenje MS preneha zdraviti z zdravilom Zinbryta in vas napoti k specialistu za jetra (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki).

Otroci in mladostniki

Zdravila Zinbryta **ne smejo uporabljati** otroci in mladostniki, mlajši od 18 let. Varnost in učinkovitost zdravila Zinbryta v tej starostni skupini nista bili dokazani.

Starejše osebe

Z zdravilom Zinbryta so pri osebah, starejših od 55 let, opravili zelo malo testov. Če ste starejši od 55 let, vam lahko zdravnik kljub temu predpiše zdravilo Zinbryta.

Druga zdravila in zdravilo Zinbryta

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo ali pripravke rastlinskega izvora. Zdravnik bo ocenil, ali imajo katera od zdravil ali pripravkov, ki jih jemljete, neželene učinke na jetra in ali smete med jemanjem zdravila Zinbryta jemati ta zdravila še naprej.

Cepjenja

Če se morate cepiti, najprej vprašajte zdravnika, saj lahko zdravilo Zinbryta vpliva na način delovanja cepiva. Pokazalo se je, da so sezonska cepiva proti gripi (inaktivirana cepiva) učinkovita, ko se dajejo bolnikom, ki uporabljajo zdravilo Zinbryta. Vendar pa učinek zdravila Zinbryta na druga cepiva (živa cepiva) ni znan.

Nosečnost in dojenje

Ker so podatki o uporabi zdravila Zinbryta med nosečnostjo omejeni, je treba upoštevati tveganje za dojenčka in koristi za mater. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali se zdravilo Zinbryta izloča v materino mleko. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali naj prenehate dojit ali prenehate uporabljati zdravilo Zinbryta.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo Zinbryta vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravnik vam bo povedal, ali vam vaša bolezen dovoljuje, da varno upravljate vozila in uporabljate stroje.

Zdravilo Zinbryta vsebuje majhno količino natrija

Vsak odmerek zdravila Zinbryta vsebuje 0,14 mmol natrija. To pomeni, da je zdravilo v bistvu 'brez natrija' in ga lahko uporabljajo ljudje na dieti z omejenim vnosom natrija.

3. Kako uporabljati zdravilo Zinbryta

Zdravilo Zinbryta vam bo predpisal zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem MS.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerki

Odmerek zdravila Zinbryta je 150 mg vsak mesec.

Injekcijo si dajte vsak mesec na isti dan, da se boste lažje spomnili. Na primer, injicirajte si ga prvi dan vsakega meseca.

Vsak mesec boste imeli tudi krvne preiskave za preverjanje delovanja jeter kolikor je mogoče tik pred vsakim odmerkom zdravila Zinbryta, če zdravnik odloči, da je to potrebno, pa še pogosteje.

Pomembno je, da te krvne preiskave ne izpustite. Poskušajte si določiti dan za to vsak mesec. Če menite, da ste krvno preiskavo izpustili, se obrnite na zdravnika.

Samoinjiciranje zdravila

Zdravilo Zinbryta se injicira pod kožo (subkutano) v stegno, trebuh ali hrbtni del nadlahti. Podrobna navodila za injiciranje zdravila Zinbryta so navedena v poglavju 7, Navodila za injiciranje zdravila Zinbryta.

Vaš zdravnik ali medicinska sestra vas bosta naučila, kako si zdravilo injicirate sami. Preberite in upoštevajte nasvete v poglavju 7.

Če imate težave z uporabo injekcijske brizge/**injekcijskega peresnika**, prosite za pomoč zdravnika ali medicinsko sestro, ki vam bosta morda lahko pomagala.

Kako dolgo morate uporabljati zdravilo Zinbryta

Vaš zdravnik vam bo povedal, kako dolgo boste morali uporabljati zdravilo Zinbryta. Ne spreminjajte ničesar, če vam tako ne naroči zdravnik.

Če vam je zdravnik povedal, da naj zdravilo prenehate uporabljati, ga ne začnite uporabljati ponovno, če vam zdravnik tega ne naroči. Če se vaša MS ne odziva na zdravilo Zinbryta, zdravnik lahko odloči, da vas bo prenehal zdraviti z zdravilom Zinbryta.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Zinbryta, kot bi smeli

Če ste si injicirali odmerek, večji od običajnega, in opazite neželene učinke ali ste zaskrbljeni, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Bolniki so prejeli dvojni priporočeni odmerek zdravila Zinbryta brez resnih dodatnih neželenih učinkov.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Zinbryta

Zdravilo Zinbryta se injicira mesečno. Da se lažje spomnite na injekcijo, si jo dajte na določen dan v mesecu.

- Če izpustite odmerek in sta od pozabljenega odmerka minila manj kot 2 tedna, si ga injicirajte takoj, ko lahko. Nato pa nadaljujte kot normalno z injiciranjem na vaš običajni dan.
- Če od izpuščenega odmerka mineta več kot 2 tedna, pozabljeni odmerek izpustite in si dajte naslednji odmerek na vaš običajni dan.

V nobenem primeru ne uporabite dveh injekcij odmerka, da bi nadomestili izpuščen odmerek.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželenih učinkov si ne poskušajte zdraviti sami, temveč se obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Zaradi nekaterih neželenih učinkov bo zdravnik moral vaše zdravljenje prekiniti in vas napotiti k specialistu.

Resni neželeni učinki:

Težave z jetri:

(Pogosti – pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- nepojasnjena navzea (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- bolečina v trebuhu
- povečana utrujenost
- izguba apetita (anoreksija)
- porumenitev kože ali beločnic
- temen urin (barve čaja)

(Občasni – pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- hudo vnetje jeter, ki je lahko življenjsko nevarno ali celo povzroči smrt

Takoj se posvetujte z zdravnikom. To so lahko znaki resnih težav z jetri. Več informacij o teh neželenih učinkih najdete na Opozorilni kartici za bolnika.

Reakcije na koži:

(Pogosti – pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resen razširjen izpuščaj

Depresija:

(Občasni – pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- neobičajen občutek žalosti, brezupa ali nezadovoljstva s seboj
- razdražljivost, nagla jeza
- živčnost, tesnoba
- misli o samopoškodovanju ali samomoru

Okužbe pljuč:

(Pogosti – pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba pljuč (npr. pljučnica, bronhitis)

Znižano število rdečih krvničk (avtoimunska hemolitična anemija):

(Občasni – pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- bledica
- povečana utrujenost
- temen urin
- kratka sapa
- vaša koža ali očesne beločnice porumenijo

Povečana utrujenost, temen urin in porumenitev kože ali očesnih beločnic so lahko tudi simptomi težav z jetri, glejte zgornje poglavje o težavah z jetri.

Vnetje črevesja (kolitis):

(Občasni – pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- driska, ki ne mine
- bolečina v trebuhu
- zvišana telesna temperatura
- kri v blatu

Bolečina v trebuhu je lahko tudi simptom težav z jetri, glejte poglavje o težavah z jetri.

Nizka raven vrste belih krvnih celic (imenovani limfociti):

Zdravilo Zinbryta lahko zmanjša raven belih krvnih celic, zato boste vsake 3 mesece opravljali krvne preiskave.

Takoj se obrnite na zdravnika, če se pojavi kateri koli resen neželeni učinek.

Drugi neželeni učinki:

Zelo pogosti neželeni učinki

(Pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužbe dihal, kot sta kašelj ali prehlad (nazofaringitis, okužba zgornjih dihal);
- zvišanje jetrnih encimov v krvi (to pokažejo krvne preiskave).

Pogosti neželeni učinki

(Pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- gripa (influenca)
- vneto žrelo, tonzilitis (faringitis, laringitis)
- prehlad (rinitis)
- kožni izpuščaji, vključno z vneto, razdraženo, srbečo, suho kožo ali luščenjem kože (dermatitis, ekcem, psoriaza)
- okužba kože (folikulitis, akne)
- zmanjšano število belih krvnih celic (to pokažejo krvne preiskave)
- zvišana telesna temperatura (vročina)
- vnete ali povečane bezgavke (limfadenopatija, limfadenitis)
- driska
- spremembe na krvi (anemija), zaradi česar ste lahko šibki

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Neželenih učinkov ne poskušajte zdraviti sami. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zinbryta

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

- Napolnjeno injekcijsko brizgo/**Napolnjen injekcijski peresnik** shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Pakiranje naj bo zaprto, dokler ne potrebujete nove injekcijske brizge/**novega injekcijskega peresnika**.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
o Ne zamrzujte. Zdravilo Zinbryta, ki je bilo pomotoma zamrznjeno, zavržite.
- Če hladilnika ni na voljo, lahko zdravilo Zinbryta injekcijske brizge/**injekcijske peresnike** do 30 dni shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C).
o Zdravilo Zinbryta ne sme biti zunaj hladilnika dlje kot 30 dni.
o Če je bilo zdravilo Zinbryta zunaj hladilnika skupaj več kot 30 dni ali niste prepričani, kako dolgo je zdravilo Zinbryta stalo pri sobni temperaturi, injekcijsko brizgo/**injekcijski peresnik** zavržite (glejte poglavje 7, Navodila za injiciranje zdravila Zinbryta).
- Zdravila Zinbryta ne dajajte nazaj v hladilnik, ko se ogreje na sobno temperaturo.

Dodatne informacije

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da:

- je injekcijska brizga/**injekcijski peresnik** počena/**počen** ali zlomljena/**zlomljen**.

- je raztopina motna ali v njej opazite plavajoče delce.
- raztopina ni brezbarvna do rumenkasta, temveč drugačne barve.
- je injekcijski peresnik padel na tla ali je vidno poškodovan.

Odstranjevanje

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zinbryta

Učinkovina je daklizumab.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 150 mg daklizumaba v 1 ml raztopine za injiciranje.

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 150 mg daklizumaba v 1 ml raztopine za injiciranje.

Druge sestavine zdravila so natrijev sukcinat, sukcijska kislina, natrijev klorid, polisorbit 80, voda za injekcije (glejte poglavje 2 'Zdravilo Zinbryta vsebuje majhno količino natrija').

Izgled zdravila Zinbryta in vsebina pakiranja

Zdravilo Zinbryta je brezbarvna do rumenkasta, bistra do opalescentna tekočina v injekcijski brizgi/injekcijskem peresniku.

Velikosti pakiranja: Eno pakiranje vsebuje eno stekleno napolnjeno injekcijsko brizgo/en steklen napolnjen injekcijski peresnik s pritrjeno iglo, pripravljeno/pripravljen na injiciranje. Na voljo je tudi skupno pakiranje s tremi pakiranjmi z eno injekcijsko brizgo/enim injekcijskim peresnikom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Navodila na hrbtni strani ➡

7. Navodila za injiciranje zdravila Zinbryta

Kako injicirati zdravilo Zinbryta

Preden začnete uporabljati zdravilo Zinbryta in vsakič, ko dobite novo pakiranje, preberite navodilo za uporabo. Morda bodo dodane nove informacije. Te informacije ne morejo nadomestiti pogovora z zdravnikom ali medicinsko sestro o vašem zdravstvenem stanju ali zdravljenju.

Opomba:

- **Pred prvo uporabo zdravila Zinbryta napolnjena injekcijska brizga** mora zdravnik ali medicinska sestra vam ali vašemu negovalcu pokazati, kako si pravilno pripravite in injicirate zdravilo Zinbryta napolnjena injekcijska brizga.
- ▲ **Ne** uporabite več kot 1 napolnjene injekcijske brizge na mesec.
- Zdravilo Zinbryta napolnjena injekcijska brizga je samo za injiciranje zdravila pod kožo (subkutano).
- **Eno zdravilo Zinbryta napolnjena injekcijska brizga lahko uporabite samo enkrat.** Zdravila Zinbryta napolnjena injekcijska igla **ne** delite z nikomer.

Pripomočki za injiciranje zdravila Zinbryta

- Zdravilo Zinbryta napolnjena injekcijska brizga



150 mg napolnjena injekcijska brizga

Slika A

Dodatni pripomočki, ki niso priloženi pakiranju (glejte sliko B):

- alkoholni robček
- gaza
- lepljivi povoj/obliž

Za navodila, kako zavreči uporabljene injekcijske brizge, vprašajte zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.



Alkoholni
robček



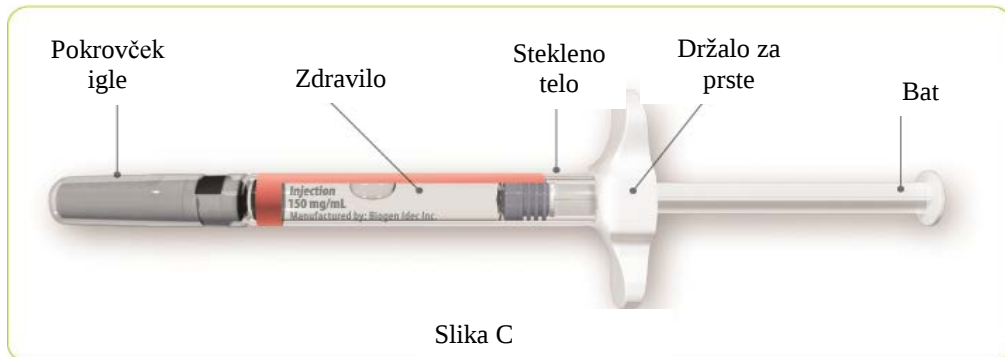
Gaza



Obliž

Slika B

Deli zdravila Zinbryta napolnjena injekcijska brizga (glejte sliko C)



Priprava na injiciranje

Opomba:

- **Preden pripravite injekcijo, vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo iz hladilnika in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo. To traja približno 30 minut.**
 - ▲ Za ogrevanje zdravila Zinbryta napolnjena injekcijska brizga **ne** uporabljajte zunanjih virov toplote, kot je topla voda.
- S pomočjo držala za prste boste injekcijsko brizgo lažje prijeli, zato naj ostane pritrjena.

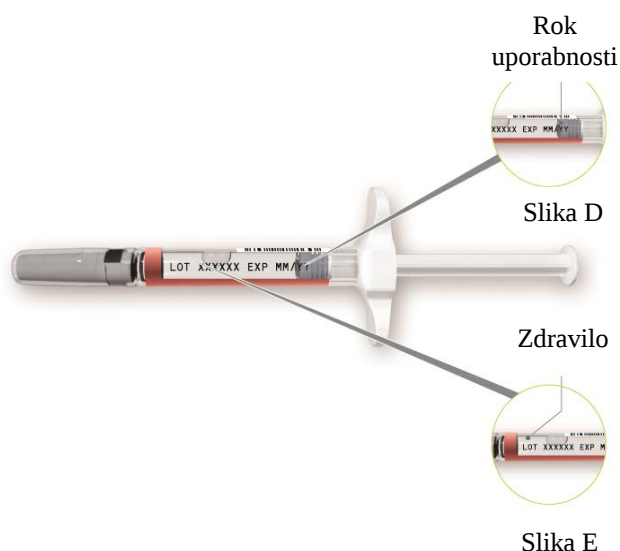
1. korak: Priskrbite si pripomočke in si umijte roke

- Poiščite dobro osvetljeno, čisto, ravno površino, na primer mizo, in nanjo položite vse pripomočke, ki jih potrebujete za samoinjiciranje ali za injiciranje.
- Umijte si roke z milom in vodo.

2. korak: Preglejte zdravilo Zinbryta napolnjena injekcijska brizga

- Preverite rok uporabnosti zdravila Zinbryta napolnjena injekcijska brizga (glejte sliko D).
 - ▲ Zdravila Zinbryta napolnjena injekcijska brizga **ne** uporabljajte po poteku roka uporabnosti.

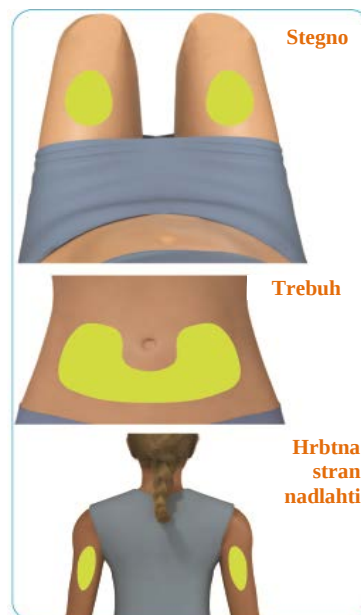
- Preverite, da je zdravilo Zinbryta brezbarvno ali rumenkasto (glejte sliko E).
 - ▲ **Ne** uporabljajte zdravila Zinbryta napolnjena injekcijska brizga, če je tekočina motna ali vsebuje plavajoče delce.
 - V zdravilu Zinbryta boste morda opazili zračne mehurčke. To je normalno; pred injiciranjem mehurčkov ni treba iztisniti.



Injiciranje zdravila

3. korak: Izberite in očistite mesto injiciranja

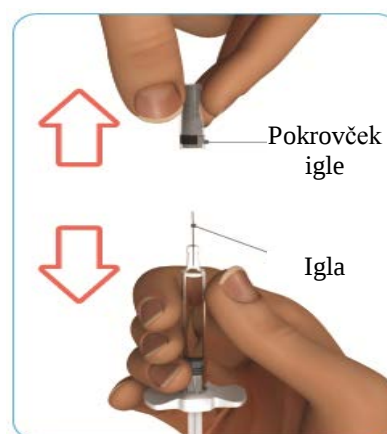
- Zdravilo Zinbryta napolnjena injekcija brizga je za subkutano (podkožno) injiciranje.
- Zdravilo Zinbryta napolnjena injekcija brizga se injicira v trebuh, stegno ali hrbtno stran nadlahti (glejte sliko F).
 - ▲ **Ne** injicirajte neposredno v popek.
 - ▲ **Ne** injicirajte v predel telesa, kjer je koža razdražena, občutljiva, pordela ali so na njej modrice, tetovaže, okužbe ali brazgotine.
- Izberite mesto injiciranja in kožo obrišite z alkoholnim robčkom.
- Pred injiciranjem odmerka počakajte, da se mesto injiciranja samo osuši.
- ▲ Tega predela se do injiciranja več **ne** dotikajte in ne pihajte po njem.



Slika F

4. korak: Čvrsto povlecite za pokrovček igle

- Z eno roko držite injekcijsko brizgo za stekleno telo. S to roko ne pritiskajte na držalo za prste. Z drugo roko čvrsto primite pokrovček igle in ga povlecite naravnost z igle (glejte sliko G).
- ▲ Pri odstranjevanju pokrovčka igle **bodite previdni**, da se z iglo ne poškodujete.
- ▲ **Ne** dotikajte se igle.
- ▲ **Pozor** – na zdravilo Zinbryta napolnjena injekcijska brizga več **ne** nameščajte pokrovčka. Obstaja možnost, da se poškodujete.



Slika G

5. korak: Nežno uščipnite mesto injiciranja

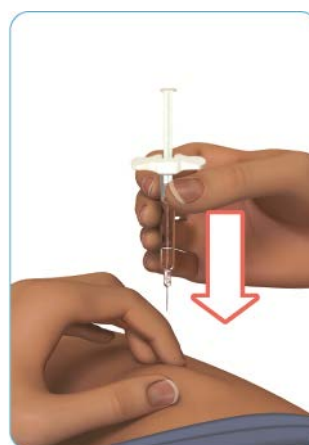
- Kožo okoli očiščenega mesta injiciranja nežno uščipnite s palcem in kazalcem, da nastane rahla izboklina. (Glejte sliko H.)



Slika H

6. korak: Injicirajte zdravilo

- Zdravilo Zinbryta napolnjena injekcijska brizga držite pod kotom 45° do 90° na mesto injiciranja (glejte sliko I). Iglo hitro vbodite naravnost v kožno gubo tako, da je igla povsem pod kožo. (Glejte sliko I.)
- Ko je igla vbodena, spustite kožo.
- ▲ Bata **ne** vlecite nazaj.



Slika I

- Počasi potiskajte bat do konca navzdol, dokler ni injekcijska brizga prazna. (Glejte sliko J.)
- ▲ Zdravila Zinbryta napolnjena injekcijska brizga **ne** odstranjujte iz mesta injiciranja, dokler bata ne potisnete do konca navzdol.



Slika J

7. korak: Napolnjeno injekcijsko brizgo odstranite z mesta injiciranja	
- Injekcijsko iglo izvlecite naravnost ven. (Glejte sliko K.) ▲ Pozor – na zdravilo Zinbryta napolnjena injekcijska brizga več ne nameščajte pokrovčka. Obstaja možnost, da se poškodujete. ▲ Zdravila Zinbryta napolnjena injekcijska brizga ne uporabite ponovno.	 Slika K
Po injiciranju	
8. korak: Odstranjevanje uporabljenega zdravila Zinbryta napolnjena injekcijska brizga	
O pravilnem načinu odstranjevanja uporabljene injekcijske brizge se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.	
9. korak: Nega mesta injiciranja	
Po potrebi na mesto injiciranja namestite gazo in lepljivi povoj ali obliž.	

Splošna opozorila

- ▲ Zdravila Zinbryta napolnjena injekcijska brizga **ne** uporabite ponovno.
- ▲ Zdravila Zinbryta napolnjena injekcijska brizga **ne** delite z drugimi.
- **Zdravilo Zinbryta napolnjena injekcijska brizga in vsa zdravila shranjujte nedosegljiva otrokom.**

Shranjevanje

- Zdravilo je priporočljivo shranjevati v nadzorovanem hladilniku med 2 °C in 8 °C v zaprti originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Po potrebi lahko zdravilo Zinbryta do 30 dni shranjujete v zaprti originalni škatli zunaj hladilnika pri temperaturi do 30 °C.
- ▲ Zdravila Zinbryta napolnjena injekcijska brizga **ne** dajajte nazaj v hladilnik, ko se ogreje na sobno temperaturo.
- ▲ **Ne** zamrzujte in ne izpostavljajte visokim temperaturam.

7. Navodila za injiciranje zdravila Zinbryta

⚠ Pozor! Ne odstranite pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.

Preden začnete uporabljati zdravilo Zinbryta in vsakič, ko dobite novo pakiranje, preberite navodilo za uporabo. Morda bodo dodane nove informacije. Te informacije ne morejo nadomestiti pogovora z zdravnikom ali medicinsko sestro o vašem zdravstvenem stanju ali zdravljenju.

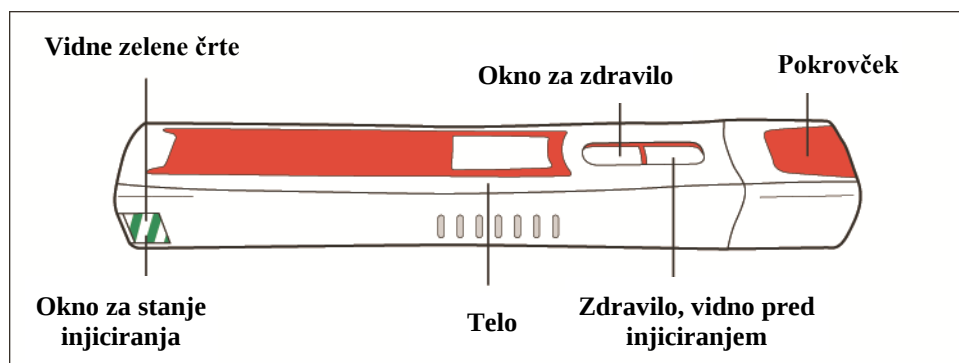
Opomba:

- **Pred prvo uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika** mora zdravnik ali medicinska sestra vam ali vašemu negovalcu pokazati, kako pravilno pripravite in injicirate napolnjen injekcijski peresnik.
- Napolnjen injekcijski peresnik je samo za podkožno (subkutano) injiciranje.
- En napolnjen injekcijski peresnik lahko uporabite samo enkrat.
- ⚠ Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne delite** z nikomer, da ne bi od koga dobili infekcije ali da ne bi kdo dobil infekcije od vas.
- ⚠ **Ne uporabite več kot 1** napolnjenega injekcijskega peresnika na mesec.
- ⚠ Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne uporabljajte**, če **pade ali je vidno poškodovan**.

Pripomočki, ki so potrebni za injiciranje zdravila Zinbryta napolnjen injekcijski peresnik:

- 1 zdravilo Zinbryta 150 mg napolnjen injekcijski peresnik (glejte sliko A)

Pred uporabo – sestavni deli zdravila Zinbryta napolnjenega injekcijskega peresnika (glejte sliko A):



Slika A

⚠ Pozor! Ne odstranite pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje. Če ste pokrovček odstranili, napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete spet pokriti s pokrovčkom. Ponovno pokrivanje s pokrovčkom bi lahko napolnjen injekcijski peresnik zaklenilo.

Dodatni pripomočki, ki niso priloženi pakiranju (glejte sliko B):



Slika B

Priprava na injiciranje

1. korak: Vzemite napolnjen injekcijski peresnik iz hladilnika

- a. Vzemite napolnjen injekcijski peresnik iz škatle v hladilniku 30 minut pred injiciranjem, da se bo ogrel na sobno temperaturo.

- ⚠ Za ogrevanje napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabljajte zunanjih virov toplote, kot je topla voda.

2. korak: Priskrbite si pripomočke in si umijte roke

- Poiščite dobro osvetljeno, čisto, ravno površino, na primer mizo, in nanjo položite vse pripomočke, ki jih potrebujete za samoinjiciranje ali za injiciranje.
- Umijte si roke z milom in vodo.

3. korak: Preglejte zdravilo Zinbryta napolnjen injekcijski peresnik (slika C)

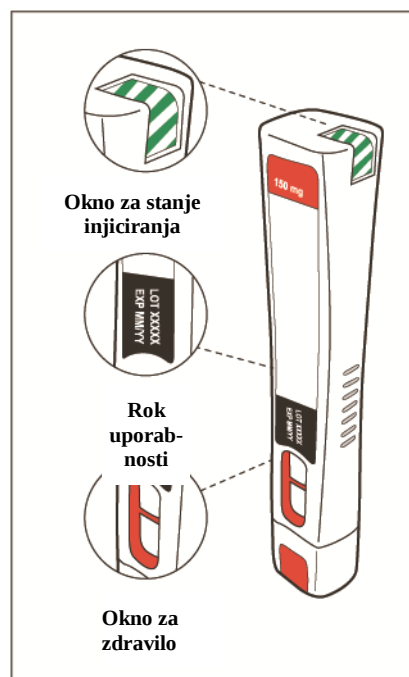
- Preverite okno za stanje injiciranja. Videti morate zelene črte.
- Preverite rok uporabnosti.
- Preverite okno za zdravilo in se prepričajte, da je zdravilo Zinbryta brezbarvno do rumenkasto.

- ⚠ Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če:

- v oknu za stanje injiciranja **ne vidite zelenih črt**,
- je potekel rok uporabnosti,
- je tekočina motna ali vsebuje plavajoče delce.

Opomba: V oknu za zdravilo mogoče vidite zračne mehurčke. To je normalno in ne vpliva na odmerek.

- ⚠ **Ne uporabite** napolnjenega injekcijskega peresnika, če je **padel ali je vidno poškodovan**.



Slika C

4. korak: Izberite in očistite mesto injiciranja

- Izberite mesto injiciranja na stegnu, trebuhu ali zadnji strani nadlahti (glejte poudarjene predele na sliki D).
OČe nekatere predele pretežko dosežete, prosite usposobljenega negovalca, naj vam pomaga.

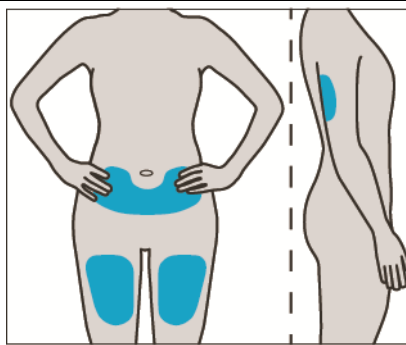
- ⚠ **Ne** injicirajte v telesni predel, kjer je **koža razdražena, pordela ali so na njej modrice, tetovaže, okužbe ali brazgotine**.

- ⚠ **Ne** injicirajte neposredno v **popek**.

- Obrišite si kožo z alkoholnim robčkom.

- ⚠ **Opomba:** Tega predela se do injiciranja **več ne dotikajte in ne pihajte** po njem.

- Pustite, da se mesto injiciranja samo od sebe posuši, preden si injicirate odmerek.



Slika D

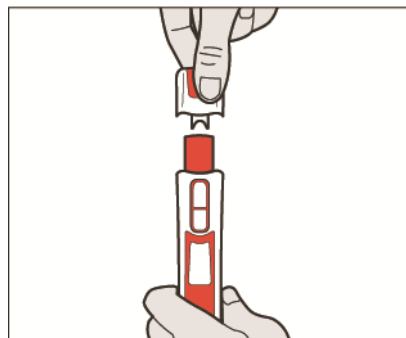
Dajanje injekcije

5. korak: Odstranite pokrovček z zdravila Zinbryta napolnjen injekcijski peresnik

- a. Povlecite pokrovček naravnost s peresnika in ga položite na stran (glejte sliko E). Zdaj je vaš napolnjen injekcijski peresnik pripravljen za injiciranje.

⚠ **Opozorilo!** Ne dotikajte se, ne čistite pokrovčka igle in ne rokujte z njim. Lahko se poškodujete z iglo ali pa se napolnjeni injekcijski peresnik lahko zaklene.

⚠ **Peresnika ne pokrivajte ponovno, ko je enkrat odkrit.** Tako se peresnik lahko zaklene.



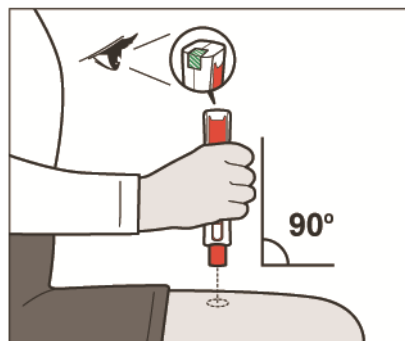
Slika E

6. korak: Injicirajte

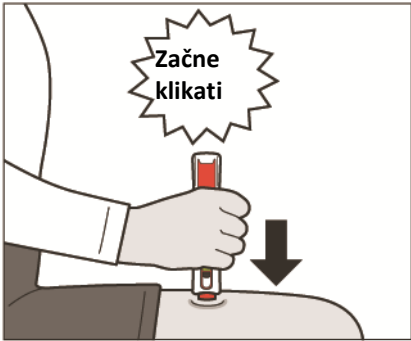
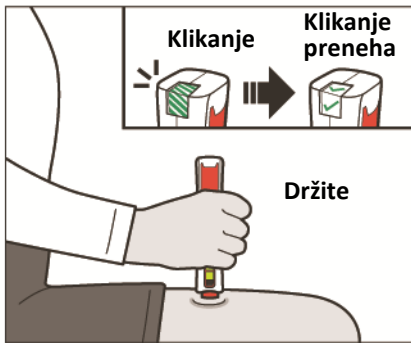
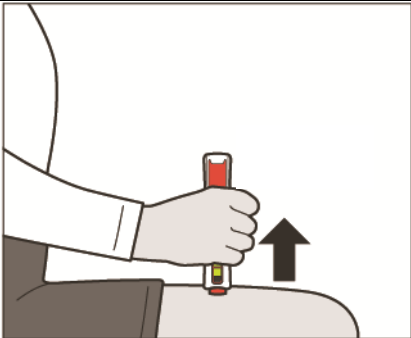
- a. Držite napolnjeni injekcijski peresnik nad mestom injiciranja. Prepričajte se, da lahko vidite zelene črte v oknu za stanje injiciranja (glejte sliko F).

- Napolnjeni injekcijski peresnik morate držati nad mestom injiciranja pod kotom 90°.

Opomba: Ne položite napolnjenega injekcijskega peresnika na mesto injiciranja, dokler niste pripravljeni injicirati. To bi lahko povzročilo, da se napolnjeni injekcijski peresnik po nesreči zaklene.

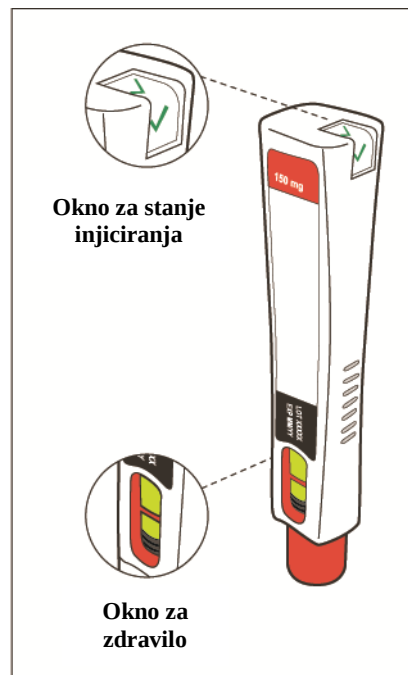


Slika F

b. Napolnjen injekcijski peresnik čvrsto potisnite na mesto injiciranja in ga tako držite. Slišali boste, ko se bo začelo klikanje. To vam bo povedalo, da je injiciranje v teku (glejte sliko G).	 Slika G
c. Še naprej pritiskajte z napolnjenim injekcijskim peresnikom na mesto injiciranja, dokler zvok klikanja ne preneha (glejte sliko H). ⚠ Ne dvignite napolnjenega peresnika za injiciranje z mesta injiciranja, dokler zvok klikanja ne preneha in v oknu za stanje injiciranja ne zagledate zelenih kljukic.	 Slika H
⚠ Pozor! Če ne slišite zvokov klikanja ali če ne vidite zelenih kljukic v oknu za stanje injiciranja, potem ko ste poskusili injicirati, se je napolnjeni injekcijski peresnik mogoče zaklenil in injekcije mogoče niste prejeli. Potem morate stopiti v stik z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.	
7. korak: Zdravilo Zinbryta napolnjen injekcijski peresnik odstranite z mesta injiciranja	
a. Potem ko zvok klikanja preneha, dvignite napolnjeni injekcijski peresnik z mesta injiciranja. Varovalo igle bo pokrilo iglo in se zaklenilo (glejte sliko I). • Če na mestu injiciranja vidite kri, jo obrišite z gazo in namestite lepljiv povoj ali obliž.	 Slika I

8. korak: Preverite, ali ste prejeli polni odmerek zdravila Zinbryta (glejte sliko J)

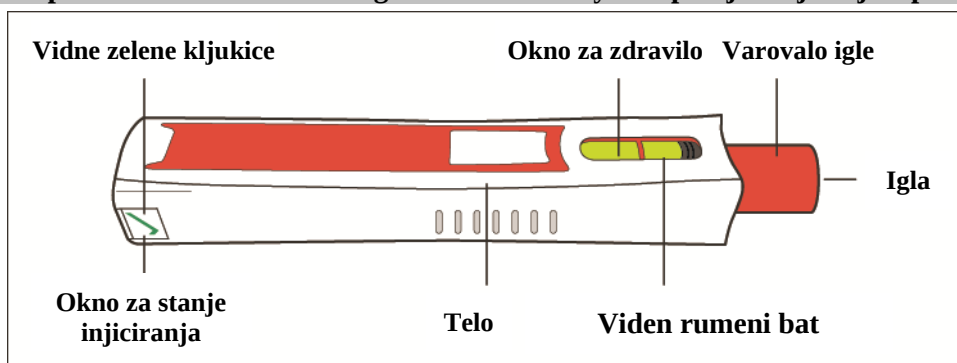
- a. Preverite okno za stanje injiciranja.
Videti morate zelene kljukice.
- b. Preverite okno za zdravilo.
Videti morate rumen bat.



Slika J

Po injiciranju

Po uporabi – sestavni deli vašega zdravila Zinbryta napolnjen injekcijski peresnik (glejte sliko K):



Slika K

Opomba: Potem ko napolnjeni injekcijski peresnik odstranite z mesta injiciranja, se bo varovalo igle zaklenilo, s čimer vas bo zaščitilo pred poškodbo z iglo. **Injekcijskega peresnika ne smete ponovno pokrivati s pokrovčkom.**

9. korak: Odstranjevanje uporabljenega zdravila Zinbryta napolnjen injekcijski peresnik

- O pravilnem načinu odstranjevanja uporabljenega napolnjenega injekcijskega peresnika se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- ⚠ Injekcijskega peresnika ne smete ponovno pokrivati s pokrovčkom.**

10. korak: Nega mesta injiciranja

- Po potrebi na mesto injiciranja namestite gazo in lepljivi povoj ali obliž.

Shranjevanje

- Zdravilo je priporočljivo shranjevati v nadzorovanem hladilniku med 2 °C in 8 °C v zaprti originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Po potrebi lahko zdravilo Zinbryta do 30 dni shranjujete v zaprti originalni škatli zunaj hladilnika pri temperaturi do 30 °C.
- ⚠ Zdravila Zinbryta napolnjen injekcijski peresnik **ne** dajajte nazaj v hladilnik, ko se ogreje na sobno temperaturo.
- ⚠ **Ne** zamrzujte in ne izpostavljajte visokim temperaturam.
- **Zdravilo Zinbryta napolnjen injekcijski peresnik in vsa zdravila shranjujte nedosegljiva otrokom.**