

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELST NAMN

Zinbryta 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Zinbryta 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 150 mg daclizumab beta i 1 ml injektionsvätska, lösning.

Varje förfylld injektionspenna innehåller en förfylld spruta, innehållande 150 mg daclizumab beta i 1 ml injektionsvätska, lösning.

Daclizumab beta framställs i en cellinje från däggdjur (NS0) genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSTFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Färglös till svagt gulaktig, klar till svagt ogenomskinlig vätska med pH 6.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zinbryta är avsett för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande former av multipel skleros som har fått ett otillräckligt svar på minst två sjukdomsmodifierande behandlingar (DMT) och för vilka andra DMT är kontraindicerade eller olämpliga på annat sätt (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör sättas in under övervakning av en läkare med erfarenhet av att behandla multipel skleros.

Dosering

Den rekommenderade dosen av Zinbryta är 150 mg som injiceras subkutant en gång i månaden.

Om en dos missas och det är inom 2 veckor sedan dosen missades ska patienten instrueras att administrera den missade dosen utan dröjsmål, och därefter fortsätta med nästa schemalagda dos som planerat.

Om en dos missas och det har gått mer än 2 veckor sedan dosen missades, ska patienten hoppa över den missade dosen, vänta till nästa schemalagda dosadministrering, och därefter fortsätta i enlighet med doseringsschemat.

Endast en dos i taget ska administreras för att ersätta en missad dos.

Särskilda populationer

Äldre population

Begränsade antal patienter som var 55 år och äldre exponerades i studier av daclizumab beta. Det har därför inte kunnat avgöras om dessa patienter svarar på daclizumab beta behandling på ett annorlunda sätt än yngre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Daclizumab beta har inte studerats på patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom renal eliminering inte är en av de huvudsakliga elimineringsvägarna anses inte dosjustering vara nödvändig (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Daclizumab beta har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion. Zinbryta är kontraindicerat till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Zinbryta hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Zinbryta är avsett för subkutan användning.

Det rekommenderas att hälso- och sjukvårdspersonal lär patienterna rätt teknik för att ge sig själva subkutana injektioner med den förfyllda sprutan/den förfyllda injektionspennan. Subkutana injektioner kan ges i låret, buken eller överarmens baksida.

Zinbryta levereras med nålen fastsatt. Förfyllda sprutor/förfyllda injektionspennor innehåller endast en engångsdos och ska kasseras efter användning.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

När Zinbryta har tagits ut ur kylskåpet ska läkemedlet värmas till rumstemperatur (20 °C–30 °C) (cirka 30 minuter) före injektion. Yttre värmekällor, såsom varmt vatten, får inte användas för att värma Zinbryta.

Detta läkemedel ska inte användas om:

- sprutan/injektionspennan är sprucken eller trasig
- lösningen är grumlig eller innehåller flytande partiklar
- lösningen har någon annan färg än färglös till svagt gulaktig
- injektionspennan har tappats eller har synliga skador.

4.3 Kontraindikationer

Zinbryta är kontraindicerat till patienter med tidigare svåra överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaxi eller anafylaktoida reaktioner) mot alla former av daclizumab eller mot något hjälpämne i Zinbryta (se avsnitt 6.1).

Lever sjukdom eller nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Lever-skada

Användningen av Zinbryta är begränsad på grund av risken för leverskada (se avsnitt 4.1). Allvarlig leverskada inklusive förhöjda serumnivåer av transaminaser samt fall med autoimmun hepatit och fulminant leversvikt med dödlig utgång har uppkommit hos patienter som behandlats med Zinbryta (se avsnitt 4.8). Fallen uppkom tidigt efter insättande av behandling, hos patienter som fick upprepade behandlingar och flera månader efter utsättning.

Nivåerna av serumtransaminaser (ALAT och ASAT) och totalt bilirubin ska mätas innan behandling med Zinbryta inleds och patienterna ska screenas för hepatit B (HBV) och hepatit C (HCV). Det rekommenderas inte att behandling sätts in hos patienter med ALAT eller ASAT på ≥ 2 gånger den övre normalgränsen (ULN) och behandling är kontraindicerad hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). För patienter som testas positiva för infektion med HBV eller HCV rekommenderas att en läkare som är specialiserad på behandling av HBV eller HCV konsulteras. Det rekommenderas inte att behandling sätts in hos patienter med anamnes på andra samtidiga autoimmuna tillstånd än multipel skleros.

Patientens nivåer av serumtransaminaser och totalt bilirubin ska monitoreras minst månadsvis och så nära före varje administreringstillfälle som möjligt och oftare vid behov under behandlingen och upp till 6 månader efter sista dosen Zinbryta. Utsättande av behandling rekommenderas hos patienter som uppnår ALAT eller ASAT på $> 3 \times$ ULN oavsett bilirubinnivåer.

Patienterna ska informeras om risken för leverskada, behovet av regelbundna kontroller och varnas för tecken och symtom som tyder på leverdysfunktion. Om en patient utvecklar kliniska tecken eller symtom som tyder på leverdysfunktion (t.ex. oförklarligt illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, anorexia eller gulstöt och/eller mörk urin) rekommenderas omedelbar mätning av nivåerna av serumtransaminaser, att behandling med Zinbryta avbryts i förekommande fall samt omedelbar remittering av patienten till en hepatolog.

Utsättande av behandling ska övervägas om otillräckligt svar inte har uppnåtts eller om patienten inte fullföljt den planerade levermonitoreringen.

Försiktighet bör iakttagas vid administrering av läkemedel med känd levertoxisk risk, inklusive receptfria läkemedel och naturläkemedel, samtidigt med Zinbryta (se avsnitt 4.5).

Se avsnittet "Utbildningsmaterial" nedan för Läkartinformation gällande hantering av risk för leverbiverkningar och det Patientkort som rekommenderas för användning med detta läkemedel.

Utbildningsmaterial

Alla läkare som har för avsikt att förskriva Zinbryta måste säkerställa att de känner till Läkartinformation gällande hantering av risk för leverbiverkningar för detta läkemedel.

Läkaren ska diskutera risken för leverskada med patienterna och förse dem med ett Patientkort.

Patientkortet informerar patienterna om risken för allvarlig leverskada och möjliga symtom, så att patienterna har kännedom om situationer då de ska kontakta sjukvården i god tid. Patientkortet förklarar även behovet av monitorering av leverfunktionen och betydelsen av dessa månatliga blodprover.

Hudreaktioner

Hudreaktioner, vissa av dem svåra (t.ex. exfoliativa utslag eller exfoliativ dermatit, toxisk hudruption), har rapporterats vid behandling med Zinbryta. Hudreaktioner behandlas vanligen med rutinvård, däribland behandling med topiska eller systemiska steroider. Om en patient utvecklar ett

diffust eller mycket inflammatoriskt utslag kan remiss till dermatolog eller utsättning av behandlingen med Zinbryta krävas (se avsnitt 4.8).

Depression

Zinbryta bör administreras med försiktighet till patienter som har eller har haft depressiva sjukdomar. Patienter som behandlas med Zinbryta bör uppmanas att omedelbart rapportera alla symtom på ny eller förvärrad depression och/eller självmordstankar till sin förskrivande läkare. Om en patient utvecklar svår depression och/eller självmordstankar bör man överväga att sätta ut behandlingen med Zinbryta (se avsnitt 4.8).

Infektioner

Infektioner, vissa av dem svåra (t.ex. lunginflammation och bronkit) har rapporterats vid behandling med Zinbryta. Om en allvarlig infektion uppstår kan det vara nödvändigt med behandlingsuppehåll tills infektionen har upphört.

Tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Zinbryta. Hos patienter som har haft tuberkulos eller som bor i endemiska områden, bör screening för aktiv tuberkulos utföras innan behandlingen påbörjas, och patienter ska övervakas under behandlingen.

Hos patienter med allvarlig aktiv infektion bör man överväga att fördröja behandlingsstart med Zinbryta (se avsnitt 4.8).

Zinbryta har inte studerats på patienter med immunbristsyndrom.

Autoimmun hemolytisk anemi

Autoimmun hemolytisk anemi har rapporterats hos patienter som behandlats med Zinbryta, och dessa har blivit återställda med standardbehandling och utsättande av Zinbryta.

Om en patient utvecklar tecken eller symtom på autoimmun hemolytisk anemi (t.ex. blekhet, trötthet, mörk urin, gulsot, andnöd), överväg remittering till en specialist och sätt ut Zinbryta (se avsnitt 4.8).

Magtarmkanalen

Kolit har rapporterats vid behandling med Zinbryta. Tillståndet förbättrades vid utsättning av Zinbryta och med hjälp av rutinvård. Det rekommenderas att remittera patienter som utvecklar symtom på kolit (t.ex. buksmärta, feber, långvarig diarré) till specialistläkare (se avsnitt 4.8).

Lymfopeni

Lymfopeni som observerades under kliniska studier med Zinbryta var mestadels lindrig till måttlig ($\geq 500/\text{mm}^3$). Ihållande svår lymfopeni ($< 500/\text{mm}^3$) observerades inte i kliniska studier med Zinbryta. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas dock övervakning av fullständigt blodstatus var 3:e månad.

Risken för progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) till följd av behandling med Zinbryta har inte fastställts.

Att överväga i förhållande till hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 0,14 mmol natrium per dos. Det är näst intill "natriumfritt" och kan användas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Zinbryta förväntas inte genomgå metabolism med hjälp av leverenzymen eller genom renal eliminering. Det finns inte tillräckligt med data om samtidig användning av Zinbryta med symptomatisk MS-behandling.

Leverskada

Fall med leverskada har förekommit hos patienter som tar Zinbryta samtidigt med andra levertoxiska läkemedel, även om betydelsen av dessa läkemedel är oklar. Försiktighet rekommenderas vid administrering av läkemedel med känd levertoxisk risk, inklusive receptfria läkemedel och naturläkemedel, samtidigt med Zinbryta (se avsnitt 4.4).

Immuniseringar

Säkerheten för immunisering med levande virusvaccin under behandling med Zinbryta har inte studerats. Vaccinering med levande vaccin rekommenderas inte under behandlingen och i upp till 4 månader efter utsättning av behandlingen.

I en klinisk studie uppvisade patienter (n = 90) som genomgick långvarig behandling med Zinbryta lämpliga immunsvaret mot ett inaktiverat trevärt vaccin mot säsongsinfluensa. Omfattningen av immunsvaret mot vaccinet mot säsongsinfluensa och proportionen av patienter med serokonversion och seroskydd var förenlig med de svar som observerades hos friska frivilliga populationer. Patienter som behandlas med Zinbryta kan få icke-levande vaccin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av Zinbryta hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Zinbryta ska användas under graviditet endast om den möjliga nyttan uppväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Tillgängliga toxikologiska data rörande lakterande apor (krabbnakaker) har påvisat utsöndring av daclizumab beta i mjölken (se avsnitt 5.3). Det är okänt om Zinbryta utsöndras i bröstmjolk. Även om humant IgG utsöndras i bröstmjölken tyder publicerade data på att antikroppar i bröstmjölken inte går över till för tidigt födda barns eller spädbarns blodomlopp i betydande mängder. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Om en kvinna önskar amma sitt barn under behandling med Zinbryta ska man ta hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Ingen påverkan på manlig eller kvinnlig fertilitet såsom utvärderats med hjälp av fertilitetsindex har upptäckts i studier på djur (se avsnitt 5.3). Det finns inga data om effekten av Zinbryta på human fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zinbryta har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

I den placebokontrollerade SELECT-studien fick 417 patienter Zinbryta (150 mg, n = 208; 300 mg, n = 209; var 4:e vecka) i upp till ett år. I DECIDE-studien med aktiv kontrollarm fick 919 patienter Zinbryta (150 mg var 4:e vecka) och 922 patienter interferon beta-1a intramuskulärt (30 mg varje vecka) i minst 2 år och i upp till 3 år.

De vanligaste rapporterade biverkningarna som ledde till utsättning av Zinbryta var leverreaktioner, däribland förhöjda nivåer av serumtransaminaser (5 %) och hudreaktioner (4 %) (se avsnitt 4.4).

De vanligaste biverkningarna som rapporterades för Zinbryta var utslag, förhöjd alaninaminotransferas (ALAT), depression, nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, influensa, halsont och lymfadenopati.

Biverkningslista i tabellform

Biverkningarna presenteras som MedDRA-rekommenderade termer under MedDRA-klassificeringen av organsystem efter frekvens och incidens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Incidensen av biverkningarna uttrycks enligt följande kategorier:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 1: Biverkningar som har rapporterats för Zinbryta 150 mg

Organsystemklass	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion†	Mycket vanliga
	Nasofaryngit†	Mycket vanliga
	Lunginflammation	Vanliga
	Luftvägsinfektion	Vanliga
	Bronkit	Vanliga
	Virusinfektion	Vanliga
	Influensa†	Vanliga
	Laryngit	Vanliga
	Tonsillit†	Vanliga
	Faryngit	Vanliga
	Follikulit	Vanliga
	Rinit*	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	Lymfadenopati†	Vanliga
	Lymfadenit	Vanliga
	Anemi*	Vanliga
	Autoimmun hemolytisk anemi	Mindre vanliga
Immunsystemet	Sarkoidos	Mindre vanliga
Psykiska störningar	Depression*	Vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Halsont†	Vanliga
Magtarmkanalen	Diarré	Vanliga
	Kolit	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Dermatit	Vanliga
	Allergisk kontaktdermatit	Vanliga
	Eksem†	Vanliga
	Psoriasis	Vanliga
	Seborroisk dermatit†	Vanliga
	Hudfjällning	Vanliga
	Hudutslag*†	Vanliga
	Makulopapulösa utslag	Vanliga
	Akne†	Vanliga
	Erytem	Vanliga
	Klåda	Vanliga
	Torr hud	Vanliga
	Exfoliativa utslag	Mindre vanliga
	Toxisk hudruption	Mindre vanliga
	Nummulärt eksem	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Pyrexia*	Vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser	Mycket vanliga
	Autoimmun hepatit	Mindre vanliga
	Fulminant hepatit	Ingen känd frekvens
Undersökningar	Onormalt leverfunktionstest	Mycket vanliga
	Minskat lymfocytantal	Vanliga

*Observerad med en ≥ 2 % högre incidens än vid placebo

†Observerad med en ≥ 2 % högre incidens än vid interferon beta-1a (intramuskulärt)

Beskrivning av selekterade biverkningar

Leverkada

Allvarlig leverskada, inklusive fall med autoimmun hepatit och fulminant leversvikt med dödlig utgång har uppkommit hos patienter som behandlats med Zinbryta. Allvarliga reaktioner, däribland autoimmun hepatit, hepatit och gulsot, har observerats hos 1,7% av patienterna i kliniska prövningar.

I kliniska studier förekom förhöjda nivåer av serumtransaminaser när som helst under behandling och i upp till 6 månader efter den sista dosen Zinbryta. De flesta patienterna hade lindrigt förhöjda nivåer som låg under eller upp till 3 x ULN och som upphörde spontant. En ökad incidens av förhöjda nivåer av ALAT eller ASAT rapporterades i kliniska prövningar oftare hos patienter som behandlades med Zinbryta jämfört med placebo eller interferon beta-1a (intramuskulärt). Incidensen av utsättning på grund av läkemedelsrelaterade leversjukdomar var 5 % hos patienter som behandlades med Zinbryta och 4 % hos patienter som behandlades med interferon beta-1a (intramuskulärt).

Tabell 2. Kumulativa händelser med högsta förhöjning av ALAT eller ASAT (baserat på laboratoriedata) som observerats i kliniska prövningar

	Daclizumab 150 mg (n=1 943)	Interferon beta-1a (n=922)	Placebo (n=204)
Total exponering (patientår i studien)	7 011	1 884	210
$\geq 3 \times \text{ULN}$	13,6 %	8,5 %	3,4 %
$> 5 \times \text{ULN}$	9,0 %	3,4 %	0,5 %
$> 10 \times \text{ULN}$	4,3 %	1,3 %	0,0 %
$> 20 \times \text{ULN}$	1,4 %	0,4 %	0,0 %
ASAT eller ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ OCH totalt bilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$	0,77 %	0,1 %	0,5 %

Hudreaktioner

I kliniska studier ökade Zinbryta incidensen av hudreaktioner [18 % respektive 13 % (placebo); 37 % respektive 19 % (interferon beta-1a (intramuskulärt))] och allvarliga hudreaktioner [< 1 % respektive 0 % (placebo); 2 % respektive < 1 % (interferon beta-1a (intramuskulärt))] jämfört med placebo och interferon beta-1a (intramuskulärt).

De vanligaste hudreaktionerna var utslag, dermatit och eksem. Majoriteten av patienterna fick hudreaktioner av lindrig eller måttlig allvarlighetsgrad. Incidensen av utsättning på grund av hudreaktioner var 4 % hos patienter som behandlades med Zinbryta.

Depression

I kliniska studier ökade Zinbryta incidensen av depression [5 % respektive 1 % (placebo); 8 % respektive 6 % (interferon beta-1a (intramuskulärt))]; incidensen av allvarliga depressiva symtom var < 1 % med Zinbryta.

Infektioner

I kliniska studier ökade Zinbryta incidensen av infektioner [50 % respektive 44 % (placebo); 65 % respektive 57 % (interferon beta-1a (intramuskulärt))] och allvarliga infektioner [3 % respektive 0 % (placebo); 4 % respektive 2 % (interferon beta-1a (intramuskulärt))] jämfört med placebo och interferon beta-1a (intramuskulärt). De vanligaste infektionerna var övre luftvägsinfektioner och virusinfektioner. Mediandurationen var liknande i de olika behandlingsgrupperna. Frekvensen för infektioner och allvarliga infektioner ökade inte med tiden. Majoriteten av patienterna som drabbades av infektioner fortsatte behandlingen med Zinbryta. Incidensen av utsättning av Zinbryta på grund av infektioner var < 1 %.

Autoimmun hemolytisk anemi

Autoimmun hemolytisk anemi rapporterades hos < 1 % av patienterna som behandlades med Zinbryta i kliniska studier.

Magtarmkanalen

En ökad incidens av allvarlig kolit (< 1 %) rapporterades hos patienter som behandlades med Zinbryta i kliniska studier.

Lymfadenopati

I kliniska studier visade sig Zinbryta öka incidensen av lymfadenopati, med förekomster under hela behandlingsperioden. Incidensen av utsättning av behandling på grund av lymfadenopati var < 1 % hos patienter som behandlades med Zinbryta. Majoriteten av patienterna med lymfadenopati fortsatte behandlingen med Zinbryta, och majoriteten av fallen förbättrades inom 3 månader.

Immunogenicitet

I DECIDE-studien (se avsnitt 5.1) testades patienterna för läkemedelsbindande antikroppar (för daclizumab beta) i vecka 4 och därefter ungefär var 3:e månad. Läkemedelsbindande antikroppar och neutraliserande antikroppar observerades hos 19 % (175/913) respektive 8 % (71/913) av studiepatienterna. Majoriteten av de läkemedelsbindande antikroppssvaren var övergående (12 % [110/913]) och den återstående minoriteten (7 % [65/913]) var ihållande. Bland de utvärderingsbara patienterna var majoriteten av de neutraliserande antikroppssvaren övergående (6 % [56 av 913]) och 2 % av patienterna (15 av 913) uppvisade ihållande svar. Läkemedelsbindande antikroppssvar och neutraliserande antikroppssvar förekom huvudsakligen under det första behandlingsåret och frekvensen minskade med fortsatt Zinbryta-behandling.

Hos patienter med neutraliserande antikroppar ökade daclizumab beta clearance i genomsnitt med 19 % (se avsnitt 5.2). Det fanns ingen uppenbar korrelation mellan utvecklingen av anti-läkemedelsantikroppar eller neutraliserande antikroppar och kliniskt svar, biverkningar eller daclizumab betas farmakodynamiska profil.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Den rapporterade erfarenheten av överdosering är begränsad. Säkerheten för doser större än 300 mg som administreras subkutant och 400 mg som administreras intravenöst har inte utvärderats. Doser upp till den nivån har tolererats väl utan tecken på akut toxicitet. Potentiella biverkningar över denna nivå förväntas överensstämma med säkerhetsprofilen för daclizumab beta hos MS-patienter.

Behandling

Vid överdos kan patienten behöva läkarvård, och lämplig stödjande behandling ska sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunhämmande läkemedel, interleukinhämmare, ATC-kod: L04AC01

Verkningsmekanism

Daclizumab beta är en human IgG1 monoklonal antikropp som binder till CD25 (IL-2R α) och förhindrar att IL-2 binder till CD25. Daclizumab beta modulerar IL-2-signalering genom att blockera CD25-beroende, högaffinitets IL-2-receptorsignalering, vilket resulterar i att högre nivåer av IL-2 finns tillgängliga för signalering genom mellanaffinitets IL-2-receptorn. Nyckeleffekterna av denna IL-2-vägmodulering som potentiellt kan kopplas till daclizumab betas terapeutiska effekter på MS innefattar selektiv antagonism av aktiverade T-cellsvar och expansion av immunreglerande CD56^{bright}

naturliga mördarceller (NK), vilka har visat sig selektivt minska aktiverade T-celler. Tillsammans tros dessa immunmodulerande effekter hos daclizumab beta minska CNS-patologi i MS och därigenom minska förekomsten av skov och progression av funktionsnedsättningen.

Farmakodynamisk effekt

I kliniska studier visade sig de farmakodynamiska effekterna av Zinbryta 150 mg som administrerades subkutant var 4:e vecka vara förenliga med modulering av IL-2-signalerings vilket bevisades av den snabba och ihållande mättnaden av mål-CD25-receptorer på cirkulerande T-celler och en ihållande ungefärlig 2-faldig ökning i serumkoncentrationen av IL-2. Dessutom observerades en ökning av CD56^{bright} NK-celler och en minskning av regulatoriska T-celler (definierade som CD4⁺CD127^{low}FoxP3⁺ T-celler) inom 2 veckor efter den första dosen, med en ihållande 5-faldig ökning av CD56^{bright} NK-celler över baslinjen och en ungefärlig 60-procentig minskning av regulatoriska T-celler i behandlingsfasen, med en återgång till baslinjevärdet ungefär 20–24 veckor efter sista dosen. Under behandlingen med Zinbryta förblev medelcellantalet för de största immungrupperna (T-, B- och NK-celler) inom normalintervallen; det totala antalet lymfocyter, T- och B-celler minskade i genomsnitt med $\leq 10\%$ från nivåerna vid baslinjen under det första behandlingsåret. Det totala antalet lymfocyter återgick till nivåerna vid baslinjen ungefär 8–12 veckor efter sista dosen Zinbryta (150 mg). Totalt antal lymfocyter $< 0,8 \times 10^9$ celler/l ([Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE] grad 2; minst en mätning) förekom hos 4 % av de placebobebehandlade och 5 % av de Zinbrytabehandlade patienterna i SELECT-studien, och hos 9 % av de interferon beta-1a (intramuskulärt)-behandlade och 8 % av de Zinbrytabehandlade patienterna i DECIDE-studien. Det totala antalet NK-celler ökade ungefär 1,5-faldigt som ett resultat av förändringen av CD56^{bright} NK-celler.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Zinbryta visades i två studier (SELECT och DECIDE) på patienter med RMS. SELECT-studien var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie med antingen Zinbryta 150 mg (n = 208) eller 300 mg (n = 209) jämfört med placebo (n = 204) var 4:e vecka under 52 veckor. DECIDE-studien var en dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad parallellgruppsstudie med Zinbryta 150 mg var 4:e vecka (n = 919) jämfört med interferon beta-1a (intramuskulärt) 30 mg varje vecka (n = 922) i minst 2 och maximalt 3 år (96 till 144 veckor). Studiedesign och baslinjeegenskaper presenteras i tabell 3.

Tabell 3: Studiedesign och baslinjeegenskaper för studierna SELECT och DECIDE

Studiens namn	SELECT	DECIDE
Studiedesign		
Behandling	52 veckor	96 till 144 veckor
Sjukdomshistoria	Patienter med RMS och minst 1 skov (kliniskt och/eller MRT) under året före randomiseringen, och med en EDSS-poäng mellan 0 och 5,0. I DECIDE-studien krävdes minst 2 skov (varav ett var ett kliniskt skov) under de föregående 3 åren.	
Baslinjeegenskaper		
Genomsnittlig ålder (år)	35,7	36,3
Medelvärde för sjukdomens varaktighet (år)	4,1	4,2

Medelantal skov under 12 månader före studiens början	1,4	1,6
Median-EDSS-poäng	2,5	2,0
Procent med EDSS-poäng $\geq 3,5$	36 %	30 %
Procent med ≥ 1 kontrastladdande lesion (i genomsnitt)	44 % (1,8)	46 % (2,1)
Procent ≥ 2 skov under året före studiens början	31 %	46 %
Procent tidigare DMT (%)	20 %	41 %

Resultaten för SELECT-studien visas i tabell 4. Behandling med Zinbryta 150 mg var 4:e vecka minskade den årliga skovfrekvensen (ARR) och risken för skov betydligt jämfört med placebo. Dessutom fanns en statistiskt signifikant effekt på 24-veckors bekräftad försämring av funktionsnedsättning hos Zinbryta-behandlade patienter med en hazard ratio på 0,24 [95 % KI: 0,09, 0,63]. Dosen på 300 mg gav inga extra fördelar jämfört med dosen på 150 mg.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4: SELECT-studiens kliniska resultat och MRT-resultat (vid 52 veckor)

	Placebo	Zinbryta 150 mg	p-värde
Kliniska effektmått			
Antal patienter	196	201	
Årlig skovfrekvens	0,458	0,211	p < 0,0001
Frekvenskvot [95 % KI]		0.461 [0.318, 0.668]	
Andel av patienterna som är skovfria	64 %	81 %	p < 0,0001
Hazard ratio* [95 % KI]		0.45 [0.30, 0.67]	
Andel med 24-veckors bekräftad försämring av funktionsnedsättning	11 %	2,6 %	p = 0,0037
Hazard ratio [95 % KI]		0.24 [0.09, 0.63]	
Andel med 12-veckors bekräftad försämring av funktionsnedsättning	13 %	6 %	p = 0,0211
Hazard ratio [95 % KI]		0.43 [0.21, 0.88]	
Medelförändring på fysiska skalan MSIS-29	3,0 poängs försämring	1,0 poängs förbättring	p = 0,0008
MRT-effektmått[#]			
Medelvärde för nya eller nyligen förstörade hyperintensiva T2-lesioner	8,13	2,4	p < 0,0001
Lesionsmedelkvot [95 % KI]		0.30 [0.22, 0.40]	
Medelvärde för nya kontrastladdande T1-lesioner mellan 8 och 24 veckor (på månadsvis MRT-undersökningar)	4,79	1,46	p < 0,0001
Lesionsmedelkvot [95 % KI]		0.31 [0.20, 0.48]	

*Hazard ratio för minskning av skovrisk

[#]MRT-analyser har använts för att utvärdera dataset för varje specifikt effektmått; T1 kontrastladdande lesion; MRT-intensiv population

Tabell 5 och bild 1–2 visar resultaten för DECIDE-studien. Zinbryta minskade den årliga skovfrekvensen och skovrisken betydligt, jämfört med interferon beta-1a (intramuskulärt)-behandlade patienter. Dessutom fanns en statistiskt signifikant effekt på 24-veckors bekräftad försämring av funktionsnedsättning hos Zinbryta-behandlade patienter med en hazard ratio på 0,73 [95 % KI: 0,55, 0,98]. I vecka 96 visade Zinbryta en statistiskt signifikant minskning av antalet nya eller nyligen förstörade hyperintensiva T2-lesioner, antalet nya kontrastladdande T1-lesioner och det genomsnittliga antalet nya hypointensiva T1-lesioner. Dessutom minskade Zinbryta den kliniskt relevanta försämringen av patientrapporterad fysisk påverkan av MS ($\geq 7,5$ poängs försämring från baslinjen till vecka 96 på den fysiska skalan MSIS-29) jämfört med interferon beta-1a (intramuskulärt).

Tabell 5: DECIDE-studiens kliniska resultat och MRT-resultat (96 till 144 veckor) (Värdena avser resultatet vid 96 veckor, om inte annat anges.)

	Interferon beta-1a (intramuskulärt) 30 mikrogram	Zinbryta 150 mg	p-värde
Kliniska effektmått			
Antal patienter	922	919	
Årlig skovfrekvens* Frekvenskvot* [95 % KI]	0,393	0,216 0,550 [0,469, 0,645]	p < 0,0001
Andel av patienterna som är skovfria Hazard ratio# * [95 % KI]	59 %	73 % 0,59 [0,50, 0,69]	p < 0,0001
Andel med 24-veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning Hazard ratio* [95 % KI]	12 %	9 % 0,73 [0,55, 0,98]	p = 0,03
Andel med 12-veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning Hazard ratio* [95 % KI]	14 %	12 % 0,84 [0,66, 1,07]	p = 0,16
Andel patienter med kliniskt betydelsefull försämring på den fysiska skalan MSIS-29 (≥ 7,5 poäng) Odds ratio [95 % KI]	23 %	19 % 0,76 [0,60, 0,95]	p = 0,018
MRT-effektmått†			
Medelvärde för nya eller nyligen förstorade hyperintensiva T2- lesioner Lesionsmedelkvot [95 % KI]	9,44	4,31 0,46 [0,39, 0,53]	p < 0,0001
Medelvärde för nya kontrastladdande T1-lesioner Odds ratio [95 % KI]	1,0	0,4 0,25 [0,20, 0,32]	p < 0,0001
Medelvärde för nya hypointensiva T1-lesioner Lesionsmedelkvot [95 % KI]	4,43	2,13 0,48 [0,42, 0,55]	p < 0,0001

*Frekvenser och riskreduktion/effektmått beräknas under behandlingsperioden i upp till 144 veckor.

Hazard ratio för risken för skov.

† MRT-analyser har använts för att utvärdera dataset för varje specifikt effektmått.

Subgruppsanalyser av SELECT- och DECIDE-studierna visade en konsistent effekt av Zinbryta jämfört med placebo och interferon beta-1a (intramuskulärt) för alla subgrupper definierade med demografiska egenskaper och MS-sjukdomsegenskaper. I DECIDE-studiens subgruppsanalys observerades en statistiskt signifikant minskning jämfört med interferon beta-1a (intramuskulärt) av den årliga skovfrekvensen och antalet nya eller nyligen förstörade T2- hyperintensiva lesioner för alla subgrupper (kön, ålder, tidigare behandling med sjukdomsmodifierande terapi mot MS, samt sjukdomsaktivitetsnivåer).

Även om effekten på försämring av funktionsnedsättning i huvudsak observerades hos patienter med ett EDSS-utgångsvärde $< 3,5$, påvisades effekt hos patienter med skovvis sekundärprogressiv MS (SPMS) enligt definitionen ett EDSS-utgångsvärde $\geq 3,5$ och minst ett av följande tre kännetecken: försämrat EDSS som bekräftas efter 24 veckor, ≥ 20 % minskning av Timed 25-fots Walk (T25FW) eller ≥ 20 % minskning av 9-håls Peg Test (9-HPT).

Effekt på patienter med högaktiv sjukdom

Högaktiv sjukdom definierades som följande:

- Patienter med 2 eller fler skov under 1 år, och med 1 eller fler kontrastladdande lesioner på MRT-undersökning av hjärnan, eller
- Patienter som inte hade svarat på en fullständig och adekvat behandlingskur (minst ett år) med sjukdomsmodifierande terapi, som hade haft minst 1 skov under föregående år under behandling, och som hade visat minst 9 hyperintensiva T2-lesioner på kranial MRT-undersökning eller minst 1 kontrastladdande lesion, eller som hade haft en oförändrad eller ökad skovfrekvens under föregående år jämfört med de tidigare 2 åren.

Kliniska data från DECIDE-studien visade konsistenta behandlingseffekter i subgruppen med högaktiv sjukdom. Jämfört med interferon beta-1a-behandling (intramuskulärt) ($n = 440$), ledde behandling med Zinbryta ($n = 404$) till minskningar i den årliga skovfrekvensen (rate ratio 0.52 [95% KI: 0.42, 0.64], $p < 0,0001$), antalet nya eller nyligen förstörade T2- hyperintensiva lesioner (lesion mean ratio 0.46 [95% K: 0.37, 0.57], $p < 0,0001$), samt 24-veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning (hazard ratio 0.60 [95% KI: 0.40, 0.89], $p = 0,012$).

Bild 1: Andel av patienterna som är skovfria (DECIDE-studien)

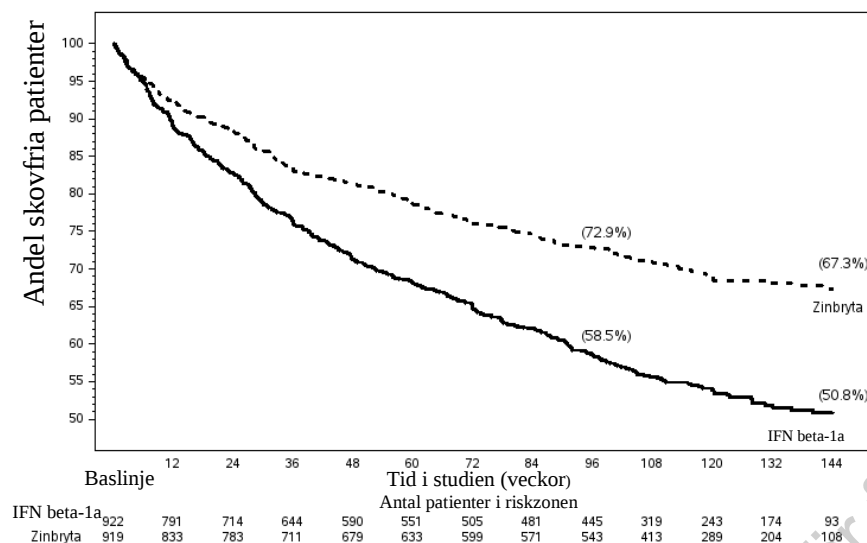
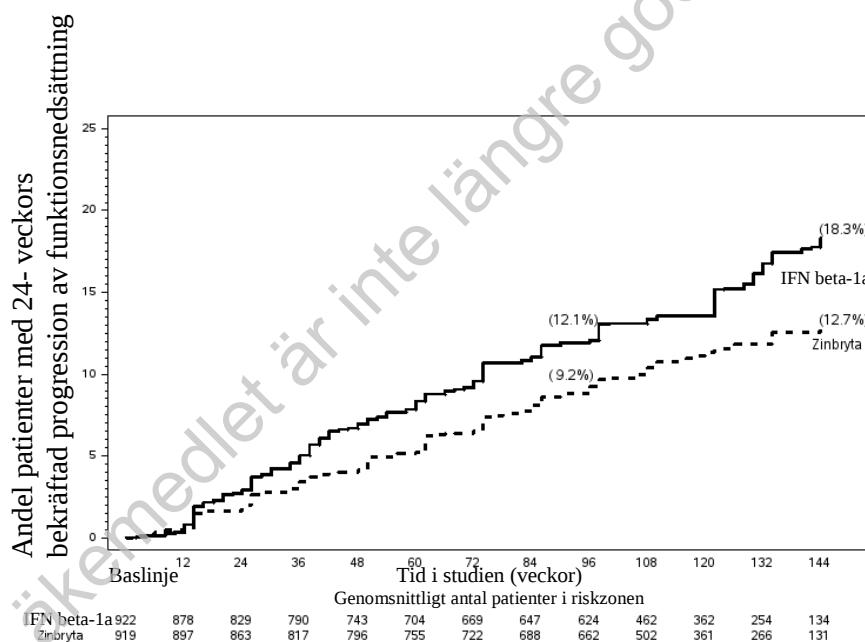


Bild 2: Andel patienter med 24-veckors bekräftad funktionsnedsättning (DECIDE-studien)



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Zinbryta för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för multipel skleros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för daclizumab beta beskrivs väl i en tvåkompartimentmodell med första gradens absorption och eliminering.

Absorption

Efter subkutan administrering av daclizumab beta var mediantiden mellan 5 och 7 dagar tills maximala serumkoncentrationer (T_{max}) hade uppnåtts. Den absoluta biotillgängligheten för subkutant administrerad daclizumab beta 150 mg var ungefär 90 % baserat på en farmakokinetisk analys av populationen i ett flertal studier rörande subkutan och intravenös dosering.

Distribution

Efter subkutan administrering av daclizumab beta 150 mg var 4:e vecka nåddes steady-state-serumkoncentrationer av daclizumab beta vid 4:e dosen och daclizumab beta ackumulerades till en nivå ungefär 2,5-faldig jämfört med en engångsdos. Vid steady-state var medelvärdena för maximal serumkoncentration (C_{max}), minimal serumkoncentration (C_{min}) och arean under serumkoncentrationstidskurvan för doseringsintervallet (AUC_{tau}) ungefär 30 mikrogram/ml, 15 mikrogram/ml respektive 640 dag*mikrogram/ml, med en variation mellan patienterna (% CV) på cirka 40 %.

Baserat på en farmakokinetisk analys av populationen i ett flertal studier är distributionsvolymen för daclizumab beta vid steady-state 6,34 l hos en patient som väger 68 kg (ungefärlig median hos utvärderade patienter). Denna låga distributionsvolym indikerar att daclizumab beta primärt begränsas till vaskulära och interstitiella utrymmen.

Metabolism

Den exakta metabolismen för daclizumab beta har inte karakteriserats. Eftersom daclizumab beta är en IgG1 monoklonal antikropp förväntas den genomgå katabolism till peptider och aminosyror på samma sätt som endogen IgG. Daclizumab beta förväntas inte genomgå metabolism med hjälp av leverenzymmer såsom CYP-isoenzymmer (se avsnitt 4.5).

Eliminering

I egenskap av IgG1 monoklonal antikropp förväntas daclizumab beta inte genomgå renal eliminering.

Baserat på den farmakokinetiska analysen av populationen i ett flertal studier är clearance för daclizumab beta 0,212 l/dag med en terminal halveringstid på ungefär 21 dagar. Clearance av daclizumab beta hos patienter som utvecklade neutraliserande antikroppar var i genomsnitt 19 % högre (se avsnitt 4.8 Immunogenicitet).

Linjäritet/icke-linjäritet

En farmakokinetisk analys av populationen i ett flertal studier, som var förenlig med resultat från individuella studier, indikerade att daclizumab beta exponeringen är mer än dosproportionell i dosintervallet 50 mg–100 mg subkutant, och dosproportionell i dosintervallet 100 mg–300 mg subkutant.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Inom de studerade behandlingsregimerna med daclizumab beta 150 mg och 300 mg som administrerades subkutant var 4:e vecka på MS-patienter fanns det inget tydligt samband mellan daclizumab beta exponering och kliniska effektmått (ARR, T2-lesioner och Gd-förstärkta lesioner) eller säkerhetseffektmått av intresse (allvarlig infektionsstatus, måttlig till svår kutan biverkning, samt ASAT/ALAT > 5 gånger ULN).

Särskilda populationer

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga studier har utförts för att utvärdera farmakokinetiken för daclizumab beta på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Daclizumab beta förväntas inte genomgå renal eliminering eller metabolism med hjälp av leverenzymmer (se avsnitt 4.2).

Vikt

Baserat på den farmakokinetiska analysen av populationen i ett flertal studier stod kroppsvikten för mindre än 40 % av variationen mellan patienterna gällande clearance av daclizumab beta. Inga betydelsefulla skillnader i klinisk effekt eller säkerhet observerades i subgrupperna av MS-patienterna indelade i viktkvartiler i DECIDE-studien.

Ålder och kön

Baserat på den farmakokinetiska analysen av populationen i ett flertal studier påverkades inte farmakokinetiken för daclizumab beta av ålder (intervall: 18–66 år; n = 1670) eller kön (n = 567 män och 1103 kvinnor).

Etnisk tillhörighet

Inga farmakokinetiska skillnader observerades mellan japanska och kaukasiska friska försökspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska säkerhetsstudier genomfördes på apor (krabbnakaker) på grund av en artspecificitet som gör att daclizumab beta endast binder till human- eller primat-CD25.

Karcinogenes

Inga karcinogenicitetsstudier med daclizumab beta har genomförts. I två 9-månadersstudier på apor observerades ingen preneoplastisk eller neoplastisk vävnad.

Mutagenes

Inga gentoxicitetsstudier har utförts.

Reproduktionstoxicitet

Daclizumab beta påverkade inte reproduktionsförmågan hos hon- och han-krabbnakaker (AUC hos honor och hanar var upp till 85 respektive 100 gånger högre än exponeringen vid den kliniska dosen). Ingen påverkan på fosterutvecklingen kunde påvisas, och det fanns inga belägg för teratogenicitet. Daclizumab beta hade ingen påverkan på den peri- och postnatala utvecklingen från födelsen till upp till 6 månaders ålder hos avkomman. Exponeringen (AUC) i dessa studier var mellan 55 till 140 gånger högre än den som observerats med den kliniska dosen. Daclizumab beta upptäcktes i mjölken hos 11 av 14 lakterande apor vid nivåer som var < 0,122 % av serumnivåerna hos modern, men inga biverkningar observerades hos avkomman.

Toxikologi

I två 9-månadersstudier på krabbnakaker administrerades daclizumab beta subkutant två gånger i veckan i doser på 10–200 mg/kg.

Kronisk administrering av daclizumab beta vid alla doser ökade incidensen av hudåkommor (jämfört med dem som observerades hos kontrollerdjur). Dessa åkommor (torra, röda, upphöjda fläckar på huden, jämfört med kontrollerdjur, som korrelerade mikroskopiskt med akantos/hyperkeratos och subakut till kronisk inflammation) karakteriserades huvudsakligen som lindriga till måttliga, med ett fall som bedömdes som svårt.

En dosberoende ökning av incidensen av mikroglia-aggregat över bakgrundsvärdena observerades i hjärnan och ryggmärgen hos apor som behandlades med ≥ 35 mg/kg (AUC 27 gånger högre än kliniska dosen). Efter en förbättringsperiod på upp till 12 veckor fanns det belägg för reversibilitet. Mikroglia-aggregat hos apor ökade inte i incidens eller allvarlighetsgrad med ökad doseringsperiod.

och associerades inte med skador på neuron eller effekter på neurobeteende. En mindre delmängd mikrogliaggregat associerades med mikrobielblödning men utan uppenbara funktionella följdtilstånd hos apor.

In vitro-undersökningar tyder på att mikrogliaggregat inte beror på en direkt effekt av daclizumab beta på mikrogliacellerna, utan troligen orsakas av en ökad lokal biotillgänglighet av IL-2.

Den kliniska betydelsen av mikrogliaggregat är okänd, men inga skadliga neurologiska effekter till följd av den mikroskopiska förändringen har observerats hos apor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumsuccinat
Bärnstenssyra
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra medel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Zinbryta kan förvaras vid rumstemperatur (upp till 30 °C) i originalförpackningen i 30 dagar. Lägg inte tillbaka Zinbryta i kylskåp efter att läkemedlet har värmts till rumstemperatur. Om Zinbryta har förvarats utanför kylskåp i mer än totalt 30 dagar, eller om du inte är säker på hur länge Zinbryta har förvarats vid rumstemperatur, ska läkemedlet kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Se avsnitt 6.3 för ytterligare information om förvaring vid rumstemperatur.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta av glas (typ 1) med en gummipropp och ett styvt nålskydd av termoplast. Sprutan innehåller 1 ml lösning. En 0,5 tums nål på 29 gauge är fastsatt på sprutan.

Förpackningsstorlekar:

- Förpackning innehållande 1 st. 150 mg förfylld spruta.
- 3-månaders multipelförpackning innehållande 3 stycken 150 mg förfyllda sprutor (3 lådor med 1 spruta i varje).

En förfylld spruta med Zinbryta är innesluten i en fjäderdriven injektionspenna som kallas Zinbryta injektionspenna. Sprutan inne i injektionspennan är en förfylld spruta av glas (typ 1) med en gummipropp och ett styvt nålskydd av termoplast. Sprutan innehåller 1 ml lösning. En 0,5 tums nål på 29 gauge är fastsatt på sprutan.

Förpackningsstorlekar:

- Förpackning innehållande 1 st. 150 mg förfylld injektionspenna.
- 3-månaders multipelförpackning innehållande 3 stycken 150 mg förfyllda injektionspennor (3 lådor med 1 injektionspenna i varje).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1 juli 2016.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Biogen (Danmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød
DK-3400
Danmark

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EC och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen. En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Läkarinformation gällande hantering av risk för leverbiverkningar, patientkort och informationsformulär

Före lanseringen av Zinbryta i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och eventuella andra aspekter av programmet, med nationell behörig myndighet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, i varje medlemsstat i EU där Zinbryta marknadsförs, säkerställa att alla förskrivare tillhandahåller en uppsättning utbildningsmaterial, för att förhindra och/eller minimera risken för allvarlig leverskada (potentiellt livshotande eller dödlig) samt informera patienter om oförutsägbarheten för dessa händelser och som innehåller följande:

- Produktresumé och bipacksedel,
- Läkarinformation gällande hantering av risk för leverbiverkningar,
- Patientkort,
- Informationsformulär.

Läkarinformation gällande hantering av risk för leverbiverkningar ska informera om:

- Den oförutsägbara risken för allvarlig leverskada med potentiellt dödlig utgång när som helst under behandlingen och upp till flera månader efter sista dosen.
- Kontraindikationen gällande alla patienter med leversjukdom eller nedsatt leverfunktion.
- Rekommendationen att inte sätta in behandling till patienter med autoimmuna sjukdomar (andra än multipel skleros).
- Behovet av screening för hepatit B och C före behandlingsstart och att rekommendera patienter som testats positiva för HBV- eller HCV-infektion att konsultera en läkare med specialistkompetens för behandling av dessa tillstånd.
- Rekommendationen att inte sätta in Zinbryta till patienter med ALAT eller ASAT på $\geq 2 \times \text{ULN}$ och att avsluta behandlingen hos patienter med ALAT eller ASAT på $> 3 \times \text{ULN}$.
- Vikten av monitorering av leverfunktionen (nivåer av ASAT, ALAT och totalt bilirubin) minst varje månad (eller oftare om det är kliniskt motiverat) så nära före varje administrering som möjligt och under upp till sex månader efter sista dosen.
- Hantering av patienter som får Zinbryta och som uppvisar tecken och symtom på potentiell leverskada, inklusive behandlingens avslutande, eventuellt övervägande av ytterligare behandling samt omedelbar remittering till hepatolog.
- Behovet av försiktighet avseende samtidig användning av andra levertoxiska läkemedel.
- Behovet av att lämna ut patientkortet och informationsformuläret till patienten, informera om deras innehåll innan behandlingen med Zinbryta påbörjas, informera patienterna om risken för leverskada, behovet av regelbundna kontroller samt om tecknen och symtom som tyder på leverdysfunktion.

Patientkortet ska:

- ge läkare möjlighet att ge patientvänlig information,
- informera patienter om den oförutsägbara risken för allvarlig och potentiellt dödlig leverskada när som helst under behandlingen och upp till flera månader efter behandlingen,
- informera patienterna om behovet av monitorering av leverfunktionen under behandlingen och upp till 6 månader efter sista dosen av Zinbryta,
- utbilda patienten om vikten av att:
 - följa leverfunktionsprovtagning varje månad (eller oftare om det är kliniskt motiverat under behandlingen)
 - känna igen symtomen och tecknen på eventuell leverskada så att de är medvetna om när de ska kontakta läkaren utan fördröjning.

Informationsformuläret syftar till att ge information om risken för svår leverskada till patienter. Den ska innehålla följande:

- Före behandlingsstart bekräfta:
 - en dialog mellan läkare och patient om risken för allvarlig och potentiellt dödlig leverskada och oförutsägbarheten i sådana reaktioner och möjligheten att byta behandling vid nivåer av ALAT eller ASAT på $> 3 \times \text{ULN}$,
 - att patienten har förstått den tillhandahållna riskinformationen,
 - att patienten har mottagit ett exemplar av informationformuläret,
 - att patienten har mottagit patientkortet.
- Vikten av monitorering av leverfunktion, minst varje månad under behandling (eller oftare om det är kliniskt motiverat) och under upp till 6 månader efter sista dosen.
- Vikten av att upptäcka tecken och symtom som kan tyda på leverskada, och omedelbart kontakta läkaren om dessa uppkommer.
- Patientuppgifter, underskrift och datum.
- Förskrivarens namn, underskrift och datum.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zinbryta 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Zinbryta 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

daclizumab beta

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 150 mg daclizumab beta i 1 ml injektionsvätska, lösning

Varje förfylld injektionspenna innehåller 150 mg daclizumab beta i 1 ml injektionsvätska, lösning.

3 FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumsuccinat, bärnstenssyra, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta

1 förfylld injektionspenna

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Öppnas här

Riv här

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Kan förvaras vid rumstemperatur (upp till 30 °C) under en enda period i upp till 30 dagar. Läkemedlet får inte läggas tillbaka i kylskåp efter att ha förvarats i rumstemperatur.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zinbryta

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETCKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA
--

PC:

SN:

NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MULTIPELFÖRPACKNINGENS YTTERKARTONG (med blue box)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zinbryta 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Zinbryta 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
daclizumab beta

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 150 mg daclizumab beta i 1 ml injektionsvätska, lösning

Varje förfylld injektionspenna innehåller 150 mg daclizumab beta i 1 ml injektionsvätska, lösning.

3 FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumsuccinat, bärnstenssyra, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Multipelförpackning: 3 (3 förpackningar med 1 spruta i varje) förfyllda sprutor.

Multipelförpackning: 3 (3 förpackningar med 1 injektionspenna i varje) förfyllda injektionspennor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Kan förvaras vid rumstemperatur (upp till 30 °C) under en enda period i upp till 30 dagar. Läkemedlet får inte läggas tillbaka i kylskåp efter att ha förvarats i rumstemperatur.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zinbryta

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MULTIPELFÖRPACKNINGENS INNERKARTONG (utan blue box)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zinbryta 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Zinbryta 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

daclizumab beta

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 150 mg daclizumab beta i 1 ml injektionsvätska, lösning

Varje förfylld injektionspenna innehåller 150 mg daclizumab beta i 1 ml injektionsvätska, lösning.

3 FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumsuccinat, bärnstenssyra, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta. Del av en multipelförpackning, får inte säljas separat.

1 förfylld injektionspenna. Del av en multipelförpackning, får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Öppnas här

Riv här

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Kan förvaras vid rumstemperatur (upp till 30 °C) under en enda period i upp till 30 dagar. Läkemedlet får inte läggas tillbaka i kylskåp efter att ha förvarats i rumstemperatur.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zinbryta

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Märkning på förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zinbryta 150 mg injektionsvätska
daclizumab beta
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Märkning på förfylld injektionspenna

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zinbryta 150 mg injektionsvätska
daclizumab beta
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Zinbryta 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta Zinbryta 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna daclizumab beta

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

Förutom denna bipacksedel kommer du att få ett patientkort av din läkare. Kortet innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till före och under behandling med Zinbryta.

- Spara denna bipacksedel och patientkortet, du kan behöva läsa informationen igen. Behåll bipacksedeln och patientkortet under behandlingen och i 6 månader efter sista dosen av Zinbryta, då biverkningar kan uppstå även efter avslutad behandling.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zinbryta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Zinbryta
3. Hur du använder Zinbryta
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zinbryta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Anvisningar om hur Zinbryta ska injiceras

1. Vad Zinbryta är och vad det används för

Den aktiva substansen i Zinbryta är daclizumab beta. Det här är en typ av läkemedel som kallas för monoklonal antikropp.

Vad Zinbryta används för

Zinbryta används för behandlingen av skovvis förlöpande former av multipel skleros (MS) hos vuxna som inte svarat på behandling med minst två MS-behandlingar och inte kan ges andra behandlingar.

Vid MS orsakar kroppens immunsystem en inflammation som skadar det skyddande höljet (så kallat myelin) runt nerverna i det centrala nervsystemet (däribland hjärnan och ryggmärgen). Denna skada på myelinet kallas demyelinisering och hindrar nerverna från att fungera ordentligt.

Personer med skovvis förlöpande MS får upprepade attacker (skov) av symtom som orsakas av att deras nerver inte fungerar ordentligt. Dessa symtom varierar mellan olika patienter men omfattar vanligtvis svårigheter att gå samt problem med synen och balansen.

Symtomen kan försvinna helt och hållet när skovet är över, men med tiden kan vissa problem kvarstå mellan skoven och störa de dagliga aktiviteterna.

Hur Zinbryta verkar

Zinbryta verkar genom att hindra kroppens immunsystem från att skada hjärnan och ryggmärgen. Detta kan bidra till att minska antalet skov som du får och bromsar de funktionsnedsättande effekterna av MS. Behandling med Zinbryta kan bidra till att förhindra att du blir sämre, men den botar inte MS. Din läkare kommer att avgöra om Zinbryta är lämpligt för dig.

2. Vad du behöver veta innan du använder Zinbryta

Använd inte Zinbryta

- om du tidigare har fått en allvarlig allergisk reaktion mot någon form av daclizumab, eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har leverproblem.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Zinbryta:

- om du har några andra autoimmuna sjukdomar förutom MS
- om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta några andra läkemedel och naturläkemedel. Din läkare kommer att avgöra om några läkemedel eller naturläkemedel som du tar ger biverkningar som påverkar levern och om du ska fortsätta med dessa läkemedel medan du tar Zinbryta
- om du lider av eller har lidit av **depression**
- om du har en allvarlig infektion, såsom lunginflammation
- om du någonsin har haft **tuberkulos** eller bor i ett område där tuberkulos är vanligt, då du kan löpa större risk för tuberkulos. Du kan komma testas för tuberkulos innan behandlingen med Zinbryta påbörjas, och kontrolleras under behandlingen.

Eventuella leverproblem

Zinbryta kan orsaka allvarliga leverproblem som kan vara livshotande eller leda till dödsfall. Svåra leverproblem kan uppkomma både tidigt efter behandlingsstart med Zinbryta, när som helst under behandlingen och flera månader efter avslutad behandling. Även om du inte har haft problem med levern tidigare, kommer din läkare att ta blodprover för att testa din leverfunktion. Du kommer att behöva:

- **lämna blodprov före** behandlingsstart för att kontrollera din leverfunktion och om du har hepatit B och C. Om dina blodprover visar att du har leverproblem, kommer din läkare att besluta om du ska börja med Zinbryta eller inte
- **lämna blodprover minst varje månad under** behandlingen så nära före varje dos av Zinbryta som möjligt och oftare om din läkare anser det nödvändigt
- genomgå tester i **upp till 6 månader efter avslutad** behandling. Biverkningar kan uppstå även efter avslutad behandling (se allvarliga biverkningar i avsnitt 4).

Det är av yttersta vikt att du lämnar dessa blodprover regelbundet. Om du inte lämnar de planerade blodproverna kan din läkare besluta att avbryta din behandling med Zinbryta.

Du kommer att få ett Patientkort med ytterligare information om saker som du ska vara uppmärksam på under behandling med Zinbryta. Spara patientkortet under behandlingen och i 6 månader efter avslutad behandling. Varje gång du uppsöker sjukvården, även om den inte rör din MS, ska du visa ditt Patientkort för läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan.

Kontakta omedelbart läkare om du upplever något av följande:

- oförklarligt illamående
- kräkningar
- buksmärta

- ökad trötthet
- förlorad aptit
- huden eller ögonvitorna gulnar
- mörkfärgad urin.

Dessa symtom kan tyda på leverproblem. Om du får leverproblem kan din MS-läkare avsluta behandlingen med Zinbryta eller remittera dig till en leverspecialist (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar).

Barn och ungdomar

Zinbryta får **inte användas** till barn och ungdomar under 18 år. Säkerhet och effekt för Zinbryta i denna åldersgrupp är inte känd.

Äldre

Zinbryta har bara testats i mycket liten omfattning på personer över 55 års ålder. Din läkare kan trots det förskriva Zinbryta om du är över 55 år.

Andra läkemedel och Zinbryta

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel och naturläkemedel. Din läkare kommer att utvärdera om några läkemedel eller naturläkemedel som du tar ger biverkningar som påverkar levern och om du ska fortsätta med dessa medan du får Zinbryta.

Vaccinationer

Om du behöver vaccineras ska du först rådfråga din läkare, eftersom Zinbryta kan påverka effekten hos vissa vaccin. Vaccin mot influensa (inaktivt vaccin) har visat sig vara effektivt när det har getts till patienter som behandlas med Zinbryta. Zinbrytas effekt på andra vaccin (levande vaccin) är däremot inte känd.

Graviditet och amning

Då det endast finns begränsade data för användning av Zinbryta under graviditet, ska risken för barnet och fördelarna för modern tas i beaktande. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Det är okänt om Zinbryta utsöndras i bröstmjolk. Din läkare hjälper dig att avgöra om du ska sluta amma eller sluta använda Zinbryta.

Körförmåga och användning av maskiner

Zinbryta förväntas inte påverka din förmåga att köra och använda maskiner. Läkaren talar om för dig om din sjukdom tillåter dig att köra bil och använda maskiner på ett säkert sätt.

Zinbryta innehåller en liten mängd natrium

Varje dos Zinbryta innehåller 0,14 mmol natrium. Läkemedlet är näst intill "natriumfritt" och kan användas av människor som ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du använder Zinbryta

Zinbryta skrivs ut till dig av en läkare som har erfarenhet av att behandla MS.

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Rekommenderad dos

Dosen Zinbryta är 150 mg varje månad.

Försök att ta din injektion på samma dag varje månad för att lättare komma ihåg den. Du kan till exempel ta injektionen den första dagen i varje månad.

Du ska också lämna ett blodprov för att kontrollera din leverfunktion varje månad så nära före varje dos av Zinbryta som möjligt och oftare om din läkare anser det nödvändigt. Det är mycket viktigt att du inte missar blodprovet. Försök att lämna blodprovet samma dag varje månad. Kontakta din läkare om du tror att du har missat att lämna ett blodprov.

Injicera Zinbryta själv

Zinbryta ges som en injektion under huden (subkutan) i låret, buken eller överarmens baksida. Detaljerade anvisningar om hur du injicerar Zinbryta finns i avsnitt 7, Anvisningar om hur du injicerar Zinbryta.

Din läkare eller sjuksköterska lär dig att injicera Zinbryta på dig själv. Läs och följ råden i avsnitt 7.

Om du har problem med att hantera sprutan/injektionspennan ska du be din läkare eller sjuksköterska om hjälp.

Hur länge ska Zinbryta användas

Läkaren talar om för dig hur länge du ska fortsätta använda Zinbryta. Gör inga ändringar om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om din läkare har sagt åt dig att sluta använda läkemedlet, ska du inte återuppta användningen såvida inte din läkare säger åt dig att göra det. Om du inte svarar på behandlingen, kan din läkare besluta om att du ska avbryta behandlingen med Zinbryta.

Om du har använt för stor mängd av Zinbryta

Om du har injicerat mer än din vanliga dos och du upplever eventuella biverkningar eller är orolig, ska du tala med din läkare eller sjuksköterska. Patienter har fått dubbel rekommenderad dos av Zinbryta utan några ytterligare allvarliga biverkningar.

Om du har glömt att använda Zinbryta

Zinbryta injiceras en gång i månaden. Försök att injicera Zinbryta samma dag varje månad så att du inte glömmes.

- Om du har glömt en dos, och det har gått mindre än 2 veckor sedan den missade dosen, ska du injicera dosen så snart som möjligt. Fortsätt sedan som vanligt och ta nästa dos på din vanliga injektionsdag.
- Om det däremot har gått mer än 2 veckor sedan den missade dosen, ska du hoppa över den missade dosen och ta nästa dos på din vanliga injektionsdag.

I båda fallen ska inte två doser injiceras för att kompensera för en missad dos.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. **Försök inte behandla eventuella biverkningar själv**, utan kontakta din läkare eller sjuksköterska. Vissa biverkningar kan kräva att din läkare avbryter din behandling och remitterar dig till en specialistläkare.

Allvarliga biverkningar:

Leverproblem:

(Vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- oförklarligt illamående

- kräkningar
- buksmärta
- ökad trötthet
- förlorad aptit (anorexia)
- huden eller ögonvitorna gulnar
- mörkfärgad urin.

(Mindre vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Svår leverinflammation som kan vara livshotande eller leda till dödsfall.

Kontakta omedelbart läkare. Dessa symtom kan vara tecken på ett allvarligt leverproblem. Ditt patientkort innehåller mer information om dessa biverkningar.

Hudreaktioner:

(Vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- svåra, utspridda utslag

Depression:

(Mindre vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- en känsla av ovanlig nedstämdhet, hopplöshet eller att man tycker illa om sig själv
- irritabilitet, lätt att bli upprörd
- nervositet, ångest
- tankar på att skada sig själv eller självmordstankar

Infektion i lungorna:

(Vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- infektion i lungorna (t.ex. lunginflammation, luftvägsskatarr (bronkit))

Lågt antal röda blodkroppar (autoimmun hemolytisk anemi):

(Mindre vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- blekhet
- ökad trötthet
- mörk urin
- andnöd
- huden eller ögonvitorna gulnar

Ökad trötthet, mörk urin och gulfärgad hud eller gulfärgade ögonvitor kan också vara symtom på leverbesvär, se avsnitt ovan om leverproblem.

Inflammation i tarmen (kolit):

(Vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- långvarig diarré
- buksmärta
- feber
- blod i avföringen

Buksmärta kan även vara ett symtom på leverproblem, se avsnittet ovan om leverproblem.

Låga nivåer av en typ av vita blodkroppar (så kallade lymfocyter):

Zinbryta kan minska dina nivåer av dessa vita blodkroppar, du kommer därför att behöva lämna ett blodprov varje 3:e månad.

Kontakta omedelbart läkare om du får allvarliga biverkningar.

Övriga biverkningar:

Mycket vanliga biverkningar

(Dessa kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- infektioner i luftvägarna, såsom hosta och förkylning (nasofaryngit, övre luftvägsinfektion)
- förhöjda nivåer av leverenzymmer i blodet (detta syns på blodprover)

Vanliga biverkningar

(Dessa kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- influensa
- halsont, halsfluss (faryngit, laryngit)
- rinnsnuva (rinit)
- hudutslag, såsom inflammerad, irriterad, kliande, torr eller flagande hud (dermatit, eksem, psoriasis)
- hudinfektioner (follikulit, akne)
- minskat antal vita blodkroppar (detta syns i blodprover)
- feber
- inflammerade eller förstörade lymfkörtlar (lymfadenopati, lymfadenit)
- diarré
- förändringar i blodet (anemi) som kan få dig att känna dig svag

Mindre vanliga biverkningar

(Dessa kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Försök inte behandla eventuella biverkningar själv. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zinbryta ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

- Förvara Zinbryta förfylld spruta/injektionspenna i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Håll förpackningen stängd tills du behöver använda en ny spruta/injektionspenna.
- Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).
 - Får ej frysas. Kassera Zinbryta som råkat bli fryst.
- Om kylskåp inte finns tillgängligt kan Zinbryta sprutor/injektionspennor förvaras vid rumstemperatur (upp till 30°C) i originalförpackning i upp till 30 dagar.
 - Se till att Zinbryta inte förvaras utanför kylskåp i mer än 30 dagar.
 - Om Zinbryta har förvarats utanför kylskåp i mer än totalt 30 dagar, eller om du inte är säker på hur länge Zinbryta har förvarats vid rumstemperatur, ska sprutan/injektionspennan kasseras (se avsnitt 7, Anvisningar om hur du injicerar Zinbryta).
- Lägg inte tillbaka Zinbryta-förpackningen i kylskåpet efter att den värmts till rumstemperatur.

Ytterligare information

Använd inte detta läkemedel om du märker att:

- sprutan/injektionspennan är sprucken eller trasig
- lösningen är grumlig eller innehåller flytande partiklar

- lösningen har någon annan färg än färglös till svagt gulaktig
- injektionspennan har tappats eller har synliga skador.

Kassering

Läkemedel ska inte kasseras i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kasserar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är daclizumab beta.

Varje förfylld spruta innehåller 150 mg daclizumab beta i 1 ml injektionsvätska, lösning.
 Varje förfylld injektionspenna innehåller 150 mg daclizumab beta i 1 ml injektionsvätska, lösning.

Övriga innehållsämnen är natriumsuccinat, bärnstenssyra, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 "Zinbryta innehåller en liten mängd natrium").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zinbryta är en färglös till svagt gulaktig, klar till ogenomskinlig vätska innesluten i en spruta/injektionspenna.

Förpackningsstorlekar: Varje förpackning innehåller 1 förfylld spruta/förfylld injektionspenna med en fastsatt nål, redo att användas för injektion. En multipelförpackning bestående av 3 förpackningar med 1 spruta/injektionspenna i varje finns även tillgänglig.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning på nästa sida ➞

7. Anvisningar om hur Zinbryta ska injiceras

Hur du injicerar Zinbryta

Läs igenom anvisningarna innan du börjar använda Zinbryta och varje gång du hämtar ut ett nytt uttag på receptet. Det kan ha tillkommit ny information i anvisningarna. Även om du läser denna information måste du ändå tala med din läkare eller sjuksköterska om ditt medicinska tillstånd eller din behandling.

OBS!

- **Innan du använder Zinbryta förfylld spruta första gången** ska din läkare eller sjuksköterska visa dig eller din vårdare hur du förbereder och injicerar Zinbryta förfylld spruta.
- ▲ Använd **inte** mer än en förfylld spruta per månad.
- Zinbryta förfylld spruta är endast avsedd för att injicera läkemedlet under huden (subkutant).
- **En Zinbryta förfylld spruta kan endast användas en gång.** Dela **inte** Zinbryta förfylld spruta med någon annan.

Tillbehör som behövs för att injicera Zinbryta

- Zinbryta förfylld spruta



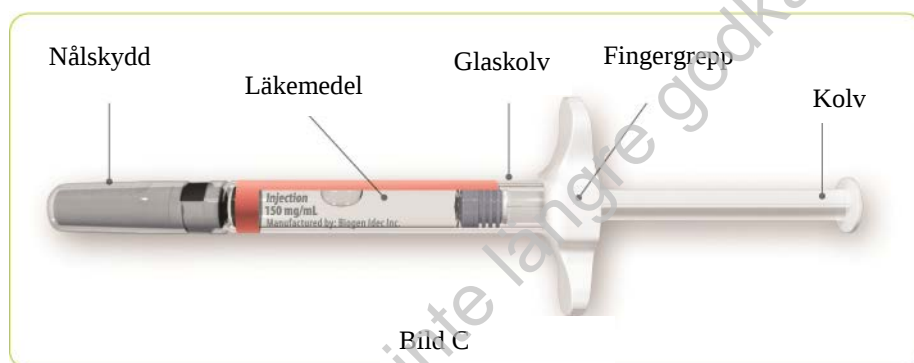
Övriga tillbehör som inte medföljer i förpackningen (se bild B):

- spritsudd
- gaskompress
- plåster

Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om anvisningar för hur du ska kassera använda sprutor.



Zinbryta förfylld spruta – sprutdelar (se bild C)



Förberedelse inför injektionen

OBS!

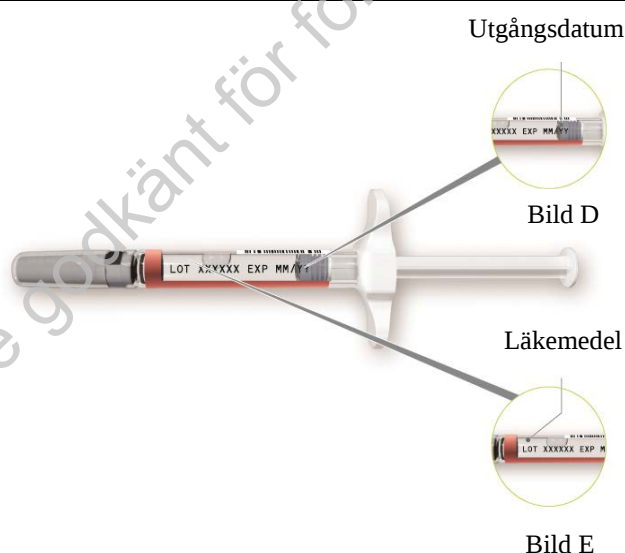
- **Innan du förbereder injektionen ska du ta ut sprutan ur kylskåpet och låta den bli rumstempererad. Det tar ungefär 30 minuter.**
 - ▲ Använd **inte** yttre värmekällor, t.ex. varmt vatten, för att värma Zinbryta förfylld spruta.
- Fingergreppet ger dig ett bättre grepp om sprutan och ska sitta kvar.

Steg 1: Ta fram alla tillbehör och tvätta händerna

- Välj en väl upplyst, ren och plan yta, exempelvis ett bord. Ta fram alla tillbehör du behöver för att ge dig själv en injektion eller för att få en injektion.
- Tvätta händerna med tvål och vatten.

Steg 2: Kontrollera Zinbryta förfylld spruta

- Kontrollera utgångsdatumet som står på Zinbryta förfylld spruta (se bild D).
 - ▲ Använd **inte** Zinbryta förfylld spruta efter utgångsdatumet.
- Kontrollera att Zinbryta-lösningen är färglös eller svagt gulaktigt (se bild E).
 - ▲ Använd **inte** Zinbryta förfylld spruta om vätskan är grumlig eller innehåller flytande partiklar.
 - Det kan hända att du ser bubblor i Zinbryta. Detta är normalt, och bubblorna behöver inte pressas ut före injektionen.



Så här ger du injektionen

Steg 3: Välj och rengör injektionsstället

- Zinbryta förfylld spruta är avsedd för subkutan injektion (injektion under huden).
- Zinbryta förfylld spruta ska injiceras i buken, låret eller överarmens baksida (se bild F).
- ▲ Injicera **inte** direkt i naveln.
- ▲ Du ska **inte** injicera i ett område på kroppen där huden är irriterad, öm, röd, har blåmärken eller är tatuerad, infekterad eller ärrad.
- Välj ett injektionsställe och torka av huden med en spritsudden.
- Låt injektionsstället torka innan du injicerar dosen.
- ▲ Du får **inte** vidröra eller blåsa på injektionsstället innan injektionen.



Bild F

Steg 4: Ta bort nålskyddet

- Håll sprutan i glaskolven med ena handen. Se till att inte trycka på fingergreppet. Ta ett fast grepp om nålskyddet med den andra handen och dra det rakt ut från nålen (se bild G).
- ▲ **Var försiktig** när du tar loss nålskyddet så att du undviker att skada dig på nålen.
- ▲ Vidrör **inte** nålen.
- ▲ **Varning!** Sätt **inte** tillbaka nålskyddet på Zinbryta förfylld spruta. Du kan skada dig på nålen.

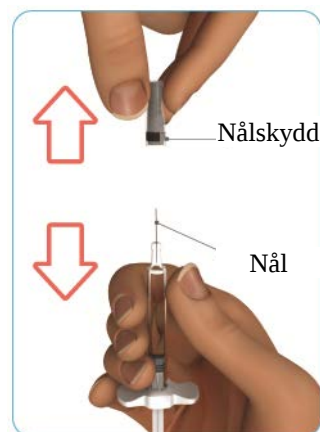


Bild G

Steg 5: Kläm försiktigt ihop injektionsstället

- Kläm försiktigt ihop huden runt det rengjorda injektionsstället med tummen och pekfingret så att en lätt upphöjning bildas. (Se bild H.)



Bild H

Steg 6: Injicera läkemedel

- Håll Zinbryta förfylld spruta i 45°– 90° vinkel mot injektionsstället (se bild I). Stick snabbt in nålen i huden. Hela nålen måste stickas in. (Se bild I.)
- Släpp huden när du har stuckit in nålen.
- ▲ Dra **inte** tillbaka kolven.



Bild I

- Tryck långsamt ned kolven hela vägen tills sprutan är tom. (Se bild J).
- ▲ Ta **inte** bort Zinbryta förfylld spruta från injektionsstället förrän du har tryckt ned kolven hela vägen.



Bild J

Steg 7: Ta bort den förfyllda sprutan från injektionsstället	
• Dra nålen rakt ut. (Se bild K.) ▲ Varning! Sätt inte tillbaka nålskyddet på Zinbryta förfylld spruta. Du kan skada dig på nålen. ▲ Återanvänd inte Zinbryta förfylld spruta.	 Bild K
Efter injektionen	
Steg 8: Kassera Zinbryta förfylld spruta	
• Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska hur du ska kassera den använda sprutan på rätt sätt.	
Steg 9: Skötsel av injektionsstället	
• Sätt på gaskompress eller plåster på injektionsstället vid behov.	

Allmänna varningar

- ▲ Återanvänd **inte** Zinbryta förfylld spruta.
- ▲ Dela **inte** Zinbryta förfylld spruta med någon annan.
- **Zinbryta förfylld spruta och alla läkemedel ska förvaras utom syn- och räckhåll för barn.**

Förvaring

- Rekommenderad förvaring är kylskåpförvaring vid 2 °C–8 °C i stängd originalförpackning. Ljuskänsligt.
- Vid behov kan Zinbryta förvaras i originalförpackningen vid rumstemperatur upp till 30 °C i upp till 30 dagar.
- ▲ Lägg **inte** tillbaka Zinbryta förfylld spruta i kylskåp efter att läkemedlet har värmts till rumstemperatur.
- ▲ Får **ej** frysas eller utsättas för hög temperatur.

7. Anvisningar om hur Zinbryta ska injiceras

Varning! Ta **inte** av injektionspennans lock förrän strax innan du ska injicera.

Läs igenom anvisningarna innan du börjar använda Zinbryta och varje gång du hämtar ut ett nytt uttag på receptet. Det kan ha tillkommit ny information i anvisningarna. Även om du läser denna information måste du ändå tala med din läkare eller sjuksköterska om ditt medicinska tillstånd eller din behandling.

OBS!

- **Innan du använder injektionspennan första gången** ska din läkare eller sjuksköterska visa dig eller din vårdare hur du förbereder och injicerar injektionspennan.
- Injektionspennan är endast avsedd för injektion under huden (subkutan injektion).
- En injektionspenna får endast användas en gång.
- Dela **inte** injektionspennan med någon annan för att undvika smittrisk för dig själv och andra.
- Använd **inte mer än en** injektionspenna per månad.
- Använd **inte** injektionspennan om den har **tappats eller har synliga skador**.

Tillbehör som behövs för att injicera med Zinbryta injektionspenna:

- 1 Zinbryta 150 mg injektionspenna (se bild A)

Före användning – Zinbryta injektionspenna – pennans delar (se bild A):

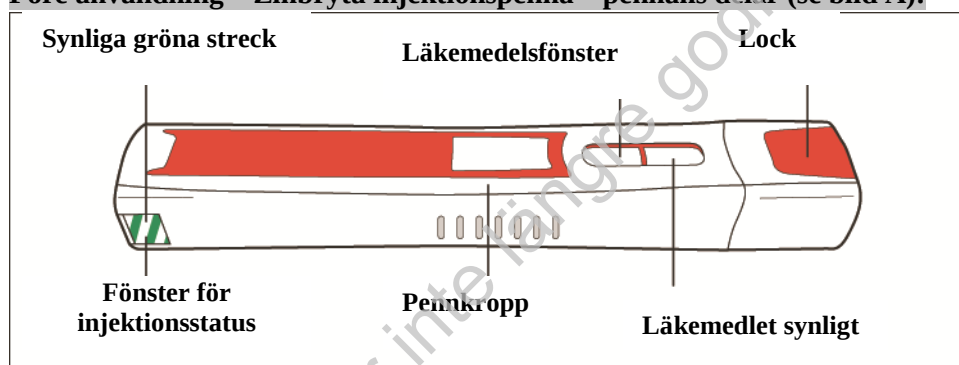


Bild A

Varning! Ta **inte** av injektionspennans lock förrän strax innan du ska injicera. Om du tar bort locket, sätt inte tillbaka det igen. Om du gör det kan pennan låsa sig.

Övriga tillbehör som inte medföljer i förpackningen (se bild B):



Bild B

Förberedelse inför injektionen

Steg 1: Ta ut injektionspennan från kylskåpet

- a. Ta ut injektionspennan från kartongen i kylskåpet 30 minuter innan du ger injektionen för att låta den bli rumstempererad.

⚠ Använd **inte** externa värmekällor, såsom varmt vatten, för att värma upp injektionspennan.

Steg 2: Ta fram alla tillbehör och tvätta händerna

- a. Hitta en väl upplyst, ren, plan yta, t.ex. ett bord, och samla ihop alla tillbehör du behöver för att ge dig själv en injektion eller för att få en injektion.
b. Tvätta händerna med tvål och vatten.

Steg 3: Kontrollera Zinbryta injektionspenna (bild C)

- a. Kontrollera injektionspennans fönster för injektionsstatus. Gröna streck ska visas.
b. Kontrollera utgångsdatumet.
c. Kontrollera läkemedelsfönstret och se till att Zinbryta-lösningen är färglös eller svagt gulaktig.

⚠ Använd **inte** injektionspennan om:

- de gröna strecken **inte** visas i fönstret för injektionsstatus.
- utgångsdatumet har passerat.
- vätskan är grumlig eller innehåller flytande partiklar.

OBS! Det kan hända att du ser bubblor i läkemedelsfönstret. Detta är normalt och påverkar inte din dos.

⚠ Använd **inte** injektionspennan om den har **tappats eller har synliga skador**.

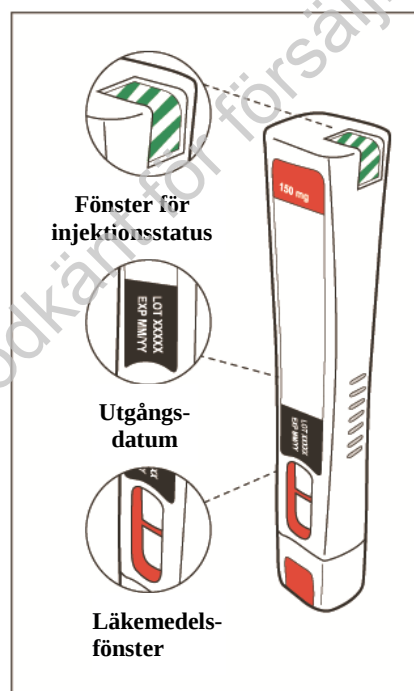


Bild C

Steg 4: Välj och rengör injektionsstället

- a. Välj ett injektionsställe på låret, buken eller överarmens baksida (se markerade områden på bild D).
- Om vissa områden är svåra att nå ska du be en utbildad vårdare att hjälpa dig.
- ⚠ Du ska **inte** injicera i ett område på kroppen där **huden är irriterad, röd, har blåmärken eller är tatuerad, infekterad eller ärrad**.
- ⚠ Injicera **inte** direkt i naveln.

- b. Torka av huden med en spritsudd.
⚠ **Obs!** Du får **inte** vidröra eller blåsa på injektionsstället innan injektionen.
c. Låt huden självtorka innan du injicerar dosen.

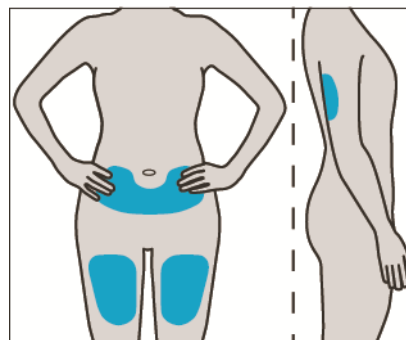


Bild D

Så här ger du injektionen

Steg 5: Ta av locket från Zinbryta injektionspenna

- a. Ta av locket och lägg det åt sidan (se bild E). Injektionspennan är nu färdig att användas.
- ⚠ **Varning!** Vidrör, rengör eller hantera **inte** nålskyddet. Du kan skada dig på nålen och pennan kan låsa sig.
- ⚠ **Sätt inte tillbaka locket på injektionspennan.** Detta kan göra att pennan låser sig.

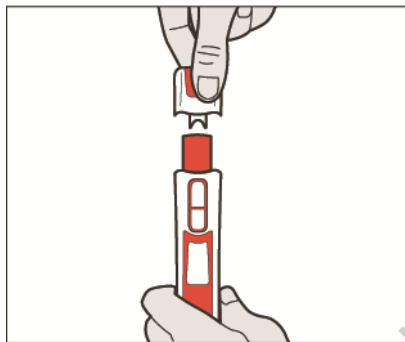


Bild E

Steg 6: Ge injektionen

- a. Håll injektionspennan över injektionsstället. Se till att du ser de gröna strecken i fönstret för injektionsstatus (se bild F).
- Håll pennan i 90° vinkel mot injektionsstället.

OBS! Låt inte injektionspennan vila mot injektionsstället förrän du är klar att injicera. Detta kan göra att pennan låser sig.

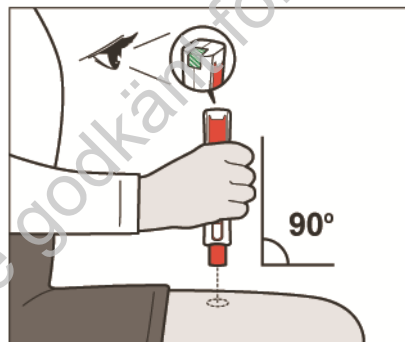


Bild F

- b. Tryck stadigt ned injektionspennan på injektionsstället och håll kvar. Det hörs ett klickande ljud. Det betyder att läkemedlet injiceras (se bild G).



Bild G

c. Fortsätt att stadigt trycka ned injektionspennan på injektionsstället tills det klickande ljudet upphör (se bild H).

⚠ **Lyft inte** upp injektionspennan från injektionsstället förrän det klickande ljudet upphör och gröna bockmarkeringar visas i fönstret för injektionsstatus.

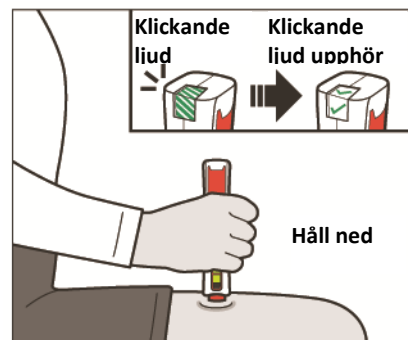


Bild H

⚠ **Varning! Om du inte hör ett klickande ljud eller om gröna bockmarkeringar inte visas** i fönstret för injektionsstatus när du har försökt injicera kan pennan ha låst sig och du kanske inte har kunnat genomföra injektionen. Då ska du **kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.**

Steg 7: Ta bort Zinbryta injektionspenna från injektionsstället

a. Lyft upp injektionspennan från injektionsstället när det klickande ljudet har upphört. Nålskyddet åker automatiskt ut, täcker nålen och låser sig (se bild I).

- Om du ser blod på injektionsstället ska du torka bort det med en gaskompress och sätta på ett plåster.

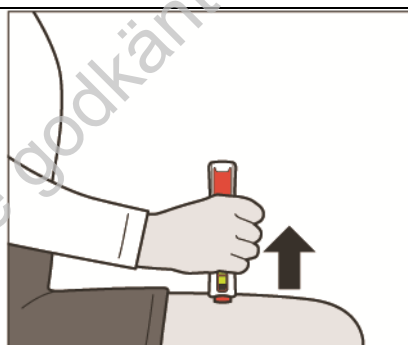


Bild I

Steg 8: Kontrollera att du har fått en full dos av Zinbryta (se bild J)

- a. Kontrollera fönstret för injektionsstatus.
Gröna bockmarkeringar ska visas.
- b. Kontrollera läkemedelsfönstret.
En gul kolv ska visas.

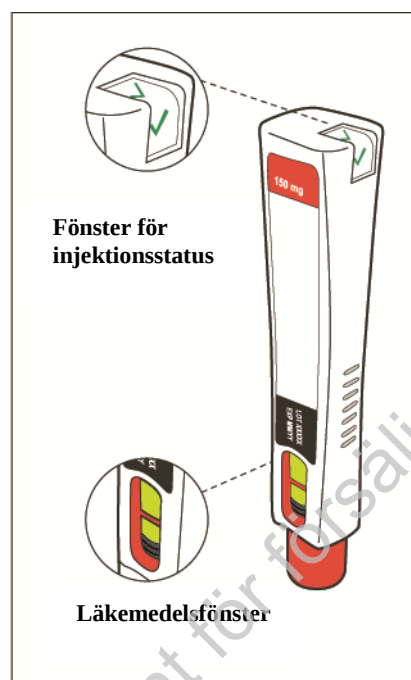


Bild J

Efter injektionen

Efter användning – Zinbryta injektionspenna – pennans delar (se bild K):

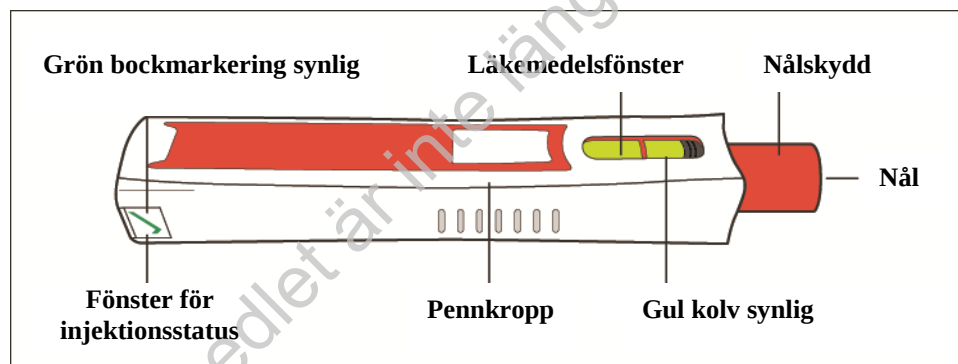


Bild K

OBS! När pennan har tagits bort från injektionsstället låser nålskyddet sig för att förhindra nålskador.
Sätt inte tillbaka locket på injektionspennan.

Steg 9: Kassera använda Zinbryta injektionspennor

- Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska hur du ska kassera den använda injektionspennan på rätt sätt.
- ▲ **Sätt inte tillbaka locket på injektionspennan.**

Steg 10: Skötsel av injektionsstället

- Sätt på gaskompress eller plåster på injektionsstället vid behov.

Förvaring

- Rekommenderad förvaring är kylskåpsförvaring vid 2 °C–8 °C i stängd originalförpackning. Ljuskänsligt.
- Vid behov kan Zinbryta förvaras i originalförpackningen vid rumstemperatur upp till 30°C i upp till 30 dagar.
- ▲ Lagg **inte** tillbaka Zinbryta injektionspenna i kylskåp efter att läkemedlet har värmts till rumstemperatur.
- ▲ Får **ej** frysas eller utsättas för hög temperatur.
- **Zinbryta injektionspenna och alla läkemedel ska förvaras utom syn- och räckhåll för barn.**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDENA FÖR FÖRSÅLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för daclizumab beta är CHMP:s slutsatser följande:

Sarkoidos

Tolv fall av sarkoidos som bekräftats av hälso- och sjukvårdspersonal rapporterades kumulativt från kliniska prövningar. Inga riskfaktorer eller alternativ etiologi rapporterades i något av dessa fall. Det finns även en förmodad verkningsmekanism som förknippas med utveckling av sarkoidos på grund av de immunmodulerande effekterna av daclizumab beta och tidigare konstaterade orsakssamband mellan daclizumab beta och andra immunmedierade händelser. Det finns ett möjligt orsakssamband mellan daclizumab beta och sarkoidos.

Kolit

Fyra nya allvarliga fall av kolit som bekräftats av hälso- och sjukvårdspersonal har erhållits under denna period. Kumulativt har 24 fall av kolit hämtats från kliniska prövningar. Det finns även en förmodad verkningsmekanism som förknippas med utveckling av kolit på grund av de immunmodulerande effekterna av daclizumab beta och tidigare konstaterade orsakssamband mellan daclizumab beta och andra immunmedierade händelser. Det finns ett möjligt orsakssamband mellan daclizumab beta och kolit.

Avsnitt 4.8 i produktresumén har reviderats med tillägg av biverkningen sarkoidos med frekvensen mindre vanliga och biverkningen kolit med frekvensen vanliga.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för daclizumab beta anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller daclizumab beta är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.