

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zinbryta 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Zinbryta 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 150 mg даклизумаб бета (daclizumab beta) в 1 ml инжекционен разтвор.

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 mg даклизумаб бета (daclizumab beta) в 1 ml инжекционен разтвор.

Даклизумаб бета се произвежда в клетъчна линия от бозайник (NS0) по рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Безцветна до бледожълта, бистра до слабо опалесцентна течност с рН 6.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zinbryta е показан за лечение на възрастни пациенти с пристъпни форми на множествена склероза (ПМС), които са имали неадекватен отговор на най-малко две модифициращи заболяването терапии (МЗТ) и за които лечението с всяка друга МЗТ е противопоказано или неподходящо по някакви причини (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в лечението на множествена склероза.

Дозировка

Препоръчителната доза Zinbryta е 150 mg, инжектирани подкожно веднъж месечно.

Ако е пропусната доза и оттогава не са изминали 2 седмици, пациентите трябва да се инструктират да инжектират без отлагане пропуснатата доза и след това да продължат по своята първоначална месечна схема на прилагане.

Ако е пропусната доза и оттогава са изминали повече от 2 седмици, пациентите трябва да не приемат пропуснатата доза, да изчакат до следващата планирана доза и след това да продължат по своята първоначална месечна схема на прилагане.

Само една доза трябва да се приложи в дадения момент, за да се компенсира пропуснатата доза.

Специални популации

Популация в старческа възраст

Имало е ограничена експозиция при пациенти над 55-годишна възраст в клиничните проучвания с даклизумаб бета. Не е установено дали тези пациенти реагират по различен начин в сравнение с по-младите пациенти.

Бъбречно увреждане

Даклизумаб бета не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане. Тъй като бъбречната екскреция не е основен път на елиминиране, не са необходими корекции на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Даклизумаб бета не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Zinbryta е противопоказан при пациенти с предшестващо чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Zinbryta при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Zinbryta е предназначен за подкожно приложение.

Препоръчва се пациентите да бъдат обучени на правилната техника за самостоятелно прилагане на подкожни инжекции с помощта на предварително напълнената спринцовка/предварително напълнената писалка. Обичайните места за подкожно инжектиране включват бедрото, корема и задната част на мишницата.

Zinbryta се предоставя с предварително прикрепена игла. Предварително напълнените спринцовки/предварително напълнените писалки съдържат само една доза и трябва да се изхвърлят след употреба.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

След като се извади от хладилника, Zinbryta трябва да се остави да се затопли до стайна температура (20°C – 30°C) (около 30 минути) преди инжектиране. Външни източници на топлина, например гореща вода, не трябва да се използват за затопляне на Zinbryta.

Този лекарствен продукт не трябва да се използва, ако:

- спринцовката/писалката е с пукнатини или счупена
- разтворът е мътен или в него може да се видят плаващи частици
- разтворът е с всякакъв друг цвят, освен безцветен до бледожълт
- писалката е изпускана или видимо повредена.

4.3 Противопоказания

Zinbryta е противопоказан при пациенти с анамнеза за тежка свръхчувствителност (напр. анафилаксия или анафилактоидни реакции) към всички форми на даклизумаб или към някое от помощните вещества съдържащи се в Zinbryta (вж. точка 6.1).

Предшестващо чернодробно заболяване или чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане

Поради риска от чернодробно увреждане употребата на Zinbryta е ограничена (вж. точка 4.1). Сериозно чернодробно увреждане, включително повишаване на серумните трансминази и случаи на автоимунен хепатит и фулминантна чернодробна недостатъчност с летален изход, са наблюдавани при пациенти, лекувани със Zinbryta (вж. точка 4.8). Случаите са наблюдавани скоро след започване на лечението при пациенти, които са получавали многократно курс на лечение, и няколко месеца след прекратяване на лечението.

Преди започване на лечението със Zinbryta трябва да се получат данни за нивата на серумните трансминази (ALT и AST) и общия билирубин и пациентите трябва да бъдат подложени на скрининг за хепатит В (HBV) и С (HCV). Не се препоръчва започване на лечение при пациенти с ALT или AST ≥ 2 пъти горната граница на нормата (ГН) и е противопоказано при пациенти с предшестващо чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). За пациенти с положителен тест за HBV или HCV инфекция се препоръчва консултация с лекар с опит в лечението на HBV или HCV. Не се препоръчва започване на лечение при пациенти с анамнеза за съпътстващи автоимунни заболявания, различни от множествена склероза.

Нивата на трансминазите в серума и на общия билирубин на пациента трябва да се проследяват най-малко ежемесечно и колкото е възможно по-скоро преди всяко приложение и по-често, както е клинично показано, по време на лечението и до 6 месеца след последната доза Zinbryta. Препоръчва се прекратяване на лечението при пациенти, достигнали ALT или AST >3 пъти ГН, независимо от нивата на билирубина.

Пациентите трябва да бъдат информирани за риска от чернодробно увреждане и необходимостта от периодично проследяване и да бъдат предупредени за признаците или симптомите, предполагащи чернодробна дисфункция. Ако пациентът развие клинични признаци или симптоми, показващи чернодробна дисфункция (напр. необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, анорексия или жълтеница и/или тъмна урина), препоръчва се незабавно да се измерят стойностите на серумните трансминази и да се прекрати лечението със Zinbryta, както е уместно, и пациентът незабавно да бъде насочен към хепатолог.

Трябва да се обмисли прекратяване на лечението, ако не е постигнат адекватен отговор или ако пациентът не успява да спазва изискването за проследяване на чернодробните изследвания по график.

Трябва да се подхожда предпазливо при съпътстващо приложение със Zinbryta на лекарствени продукти с известен хепатотоксичен потенциал, включително лекарства, отпускани без рецепта и билкови добавки. (вж. точка 4.5).

Вижте точка „Ръководство за обучение“ за подробности относно Ръководството за управление на риска за черния дроб за лекари и Картата на пациента, които се препоръчват за употреба с това лекарство.

Ръководство за обучение

Всички лекари, които имат намерение да предписват Zinbryta, трябва да са сигурни, че са запознати с Ръководството за управление на риска за черния дроб за лекари за този лекарствен продукт.

Лекарят трябва да обсъди риска от чернодробно увреждане с пациентите и да им предостави Карта на пациента.

Картата информира пациентите относно риска от сериозно чернодробно увреждане и възможните му симптоми, за да са наясно със ситуацията, в които трябва своевременно да се свържат с медицински специалист. В допълнение картата обяснява необходимостта от проследяване на чернодробната функция и помага на пациента да разбере важността на провеждането на ежемесечни кръвни изследвания.

Кожни реакции

Кожни реакции, някои от които сериозни (напр. ексфолиативен обрив или дерматит, токсичен кожен обрив), са съобщавани за Zinbryta. Кожните реакции като цяло преминават при стандартни грижи, включително лечение с локални или системни стероиди. Ако пациент развие дифузен или силно изразен възпалителен обрив, може да се наложи насочване към дерматолог и прекратяване на лечението със Zinbryta (вж. точка 4.8).

Депресия

Zinbryta трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с предшестващи или настоящи депресивни разстройства. Пациентите, лекувани със Zinbryta, трябва да бъдат съветвани да съобщават незабавно всяка поява на симптоми на депресия или влошаване на депресията и/или суицидна идеация на лекуващия си лекар. Ако пациент развие тежка депресия и/или суицидна идеация, трябва да се обмисли прекратяване на лечението със Zinbryta (вж. точка 4.8).

Инфекции

Инфекции, някои от които сериозни (напр. пневмония и бронхит), са съобщавани за Zinbryta. Ако се развие сериозна инфекция, може да е необходимо прекъсване на лечението със Zinbryta, докато инфекцията премине.

Туберкулозни инфекции са съобщавани при пациенти, лекувани със Zinbryta. При пациенти, които са имали туберкулоза или които живеят в ендемични за заболяването райони, трябва да се извършва скрининг за активна туберкулоза преди започване на лечението, и пациентите трябва да бъдат наблюдавани по време на лечението.

При пациенти с тежка активна инфекция трябва да се обмисли отлагане на започването на терапия със Zinbryta (вж. точка 4.8).

Zinbryta не е проучван при пациенти с имунодефицитни синдроми.

Автоимунна хемолитична анемия

При пациенти, лекувани със Zinbryta, се съобщава за автоимунна хемолитична анемия, която отшумява със стандартно лечение и прекратяване на лечението със Zinbryta.

Ако пациент развие признаци и симптоми на автоимунна хемолитична анемия (напр. бледност, умора, тъмна урина, жълтеница, задух), помислете за насочване към специалист и прекратяване на лечението със Zinbryta (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни нарушения

Колит е съобщаван за Zinbryta. Колитът се подобрява при прекратяване на приложението на Zinbryta и стандартно лечение. Препоръчва се насочване към специалист на пациенти, които развиват симптоми на колит (напр. коремна болка, треска, продължителна диария), (вж. точка 4.8).

Лимфопения

Когато е наблюдавана по време на клинични проучвания със Zinbryta, лимфопенията е била предимно лека до умерена ($\geq 500/\text{mm}^3$). Трайна тежка лимфопения ($< 500/\text{mm}^3$) не е наблюдавана в клинични проучвания със Zinbryta. Като предпазна мярка, обаче, се препоръчва проследяване на пълна кръвна картина на всеки 3 месеца.

Рискът от прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързан с лечението със Zinbryta, не е доказан.

Съображения, свързани с помощното вещество

Този лекарствен продукт съдържа 0,14 mmol натрий на доза. Той практически не съдържа натрий и може да се използва от пациенти на диета с ограничен прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се очаква Zinbryta да претърпи метаболизъм чрез чернодробни ензими или бъбречно елиминиране. Има ограничени данни за съпътстваща употреба на Zinbryta и симптоматични терапии за МС.

Чернодробно увреждане

Наблюдавани са случаи на чернодробно увреждане при пациенти, приемащи Zinbryta с други хепатотоксични лекарства, въпреки че ролята на тези лекарствени продукти не е сигурна. Препоръчва се повишено внимание при съпътстващо приложение със Zinbryta на лекарствени продукти с известен хепатотоксичен потенциал, включително лекарства, отпускани без рецепта и билкови добавки (вж. тока 4.4).

Имунизации

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини по време на лечението със Zinbryta не е проучена. Ваксинирането с живи ваксини не се препоръчва по време на и до 4 месеца след прекратяване на лечението.

В клинично проучване пациенти (n=90), подложени на дългосрочно лечение със Zinbryta, развиват съответните имунни отговори към инактивирана тривалентна сезонна противогрипна ваксина. Степента на имунния отговор към сезонната противогрипна ваксина и делът на пациентите със сероконверсия и серопротекция съответстват на наблюдаваните в популации от здрави доброволци. Пациенти, лекувани със Zinbryta, могат да получават неживи ваксини.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на Zinbryta при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Zinbryta трябва да се прилага по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Наличните токсикологични данни при дългоопашати макаци с лактация показват екскреция на даклизумаб бета в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Не е известно дали Zinbryta се екскретира в кърмата. Въпреки че човешкият IgG се екскретира в кърмата, на базата на публикуваните данни се предполага, че антителата в кърмата не навлизат в кръвообращението на новороденото и кърмачето в значителни количества. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Ако жената желае да кърми по време на лечението със Zinbryta, трябва да се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

В проучванията при животни не е установен ефект върху фертилитета при мъжките или женските, според оценката на показателите за фертилитет (вж. точка 5.3). Липсват данни за ефектите на Zinbryta върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zinbryta не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

При плацебо-контролираното проучване (проучването SELECT) 417 пациенти получават Zinbryta (150 mg, n=208; 300 mg, n=209; на всеки 4 седмици) за период до 1 година. В активно контролираното проучване (проучването DECIDE) 919 пациенти получават Zinbryta (150 mg, на всеки 4 седмици) и 922 пациенти получават интерферон бета-1a интрамускулно (30 микрограма седмично) в продължение на минимум 2 и до 3 години.

Най-често съобщаваните нежелани реакции, водещи до прекъсване при пациенти, лекувани със Zinbryta, са чернодробни реакции, включително повишения на серумните трансаминази (5%), и кожни реакции (4%) (вж. точка 4.4).

Най-често съобщаваните нежелани реакции за Zinbryta са обрив, повишение на аланин аминотрансфераза (ALT), депресия, назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища, грип, орофарингеална болка и лимфаденопатия.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са представени като предпочитани термини по MedDRA по системно-органните класове по MedDRA според честотата. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Нежеланите реакции са представени в следните категории според честотата:

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$)
- Редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$)
- Много редки ($<1/10\,000$)
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени за Zinbryta 150 mg

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища†	Много чести
	Назофарингит†	Много чести
	Пневмония	Чести
	Инфекция на дихателните пътища	Чести
	Бронхит	Чести
	Вирусна инфекция	Чести
	Грип†	Чести
	Ларингит	Чести
	Тонзилит†	Чести

	Фарингит	Чести
	Фоликулит	Чести
	Ринит*	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфаденопатия†	Чести
	Лимфаденит	Чести
	Анемия*	Чести
	Автоимунна хемолитична анемия	Нечести
Нарушения на имунната система	Саркоидоза	Нечести
Психични нарушения	Депресия*	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Орофарингеална болка†	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Чести
	Колит	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Дерматит	Чести
	Алергичен дерматит	Чести
	Екзема†	Чести
	Псориазис	Чести
	Себореен дерматит†	Чести
	Ексфолиация на кожата	Чести
	Обрив*†	Чести
	Макулопапулозен обрив	Чести
	Акне†	Чести
	Еритем	Чести
	Пруритус	Чести
	Суха кожа	Чести
	Ексфолиативен обрив	Нечести
	Токсичен кожен обрив	Нечести
Нумуларна екзема	Нечести	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия*	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишени трансминази	Много чести
	Автоимунен хепатит	Нечести
	Фулминантен хепатит	С неизвестна честота
	Отклонения във функционалните чернодробни показатели	Много чести
	Намален брой на лимфоцитите	Чести

*Наблюдавани с $\geq 2\%$ по-висока честота в сравнение с плацебо

†Наблюдавани с $\geq 2\%$ по-висока честота в сравнение с интерферон бета-1a (интрамускулно)

Описание на избрани нежелани реакции

Чернодробно увреждане

Сериозно чернодробно увреждане, включително случаи на автоимунен хепатит и фулминантно чернодробно увреждане с летален изход, са наблюдавани при пациенти, лекувани със Zinbryta. Сериозни реакции, включително автоимунен хепатит, хепатит и жълтеница, са наблюдавани при 1,7% от пациентите в клиничните проучвания.

В клинични проучвания нивата на серумните трансминази се повишават във всеки момент по време на лечението и до 6 месеца след последната доза Zinbryta. При повечето пациенти повишенията са леки и са под или до 3 пъти ГГН и преминават спонтанно. В клинични проучвания повишена честота на повишенията на ALT или AST се съобщават по-често при пациенти, лекувани със Zinbryta, в сравнение с плацебо или интерферон бета-1a

(интрамускулно). Честотата на прекратяване на лечението поради чернодробни нарушения, свързани с лекарството, е 5% при пациентите, лекувани със Zinbryta, и 4% при пациентите, лекувани с интерферон бета-1а (интрамускулно).

Таблица 2. Кумулативни честоти на пиково повишение на ALT или AST (въз основа на лабораторни данни), наблюдавани в клинични изпитвания

	Даклизумаб 150 mg (N=1943)	Интерферон бета-1а (N=922)	Плацебо (N=204)
Обща експозиция (пациент-години)	7011	1884	210
≥ 5 пъти ГГН	13,6%	8,5%	3,4%
> 5 пъти ГГН	9,0%	3,4%	0,5%
> 10 5 пъти ГГН	4,3%	1,3%	0,0%
> 20 5 пъти ГГН	1,4%	0,4%	0,0%
AST или ALT ≥ 3 пъти ГГН И общ билирубин ≥ 2 пъти ГГН	0,77%	0,1%	0,5%

Кожни реакции

В клинични проучвания Zinbryta повишава честотата на кожни реакции [18% с/у 13% (плацебо); 37% с/у 19% (интерферон бета-1а (интрамускулно))] и сериозни кожни реакции [<1% с/у 0% (плацебо); 2% с/у <1% (интерферон бета-1а (интрамускулно))] в сравнение с плацебо и интерферон бета-1а (интрамускулно).

Най-честите кожни реакции са обрив, дерматит и екзема. По-голямата част от пациентите имат кожни реакции, които са леки до умерени по тежест. Честотата на прекратяване поради кожни реакции е 4% при пациентите, лекувани със Zinbryta.

Депресия

В клинични проучвания Zinbryta повишава честотата на депресия [5% с/у 1% (плацебо); 8% с/у 6% (интерферон бета-1а (интрамускулно))]; честотата на сериозни реакции, свързани с депресия, е <1% при Zinbryta.

Инфекции

В клинични проучвания Zinbryta повишава честотата на инфекции [50% с/у 44% (плацебо); 65% с/у 57% (интерферон бета-1а (интрамускулно))] и сериозни инфекции [3% с/у 0% (плацебо); 4% с/у 2% (интерферон бета-1а (интрамускулно))] в сравнение с плацебо и интерферон бета-1а (интрамускулно). Най-честите видове инфекции са инфекциите на горните дихателни пътища и вирусните инфекции. Медианата на продължителност е сходна между групите на лечение. Честотата на инфекциите и сериозните инфекции не се увеличава с течение на времето. По-голямата част от пациентите с инфекции продължават лечението си със Zinbryta. Честота на прекратяване на лечението със Zinbryta поради инфекции е <1%.

Автоимунна хемолитична анемия

Автоимунна хемолитична анемия се съобщава при < 1% от пациентите, лекувани със Zinbryta в клиничните проучвания.

Стомачно-чревни нарушения

Повишена честота на сериозен колит (<1%) е съобщена при пациенти, лекувани със Zinbryta в клинични проучвания.

Лимфаденопатия

В клинични проучвания Zinbryta повишава честотата на лимфаденопатия с начало в хода на лечението. Честотата на прекратяване поради лимфаденопатия е <1% от пациентите, лекувани

със Zinbryta. По-голямата част от пациентите с лимфаденопатия продължават лечението си със Zinbryta и в повечето случаи тя отзвучава в рамките на 3 месеца.

Имуногенност

В проучването DECIDE (вж. точка 5.1) пациентите са тествани за антитела срещу лекарството (даклизумаб бета) в седмица 4 и приблизително на всеки 3 месеца след това. Появили се по време на лечението антитела срещу лекарството и неутрализиращи антитела са наблюдавани при съответно 19% (175/913) и 8% (71/913) от пациентите в проучването. По-голямата част от отговорите с появили се по време на лечението антитела срещу лекарството са преходни (12% [110/913]), а останалата, по-малка част (7% [65/913]) са трайни. По-голямата част от отговорите с появили се по време на лечението неутрализиращи антитела при оценените пациенти са преходни (6% [56 от 913]), а 2% от пациентите (15 от 913) имат трайни отговори. Отговорите с появили се по време на лечението антитела срещу лекарството и неутрализиращи антитела се проявяват най-вече през първата година от лечението и честотата им намалява при продължаване на лечението със Zinbryta.

При пациенти с неутрализиращи антитела клирънсът на даклизумаб бета се увеличава средно с 19% (вж. точка 5.2). Няма явна зависимост между развитието на антитела срещу лекарството и неутрализиращи антитела и клиничния отговор, нежеланите реакции или фармакодинамичния профил на даклизумаб бета.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Докладваният опит при предозиране е ограничен. Не е оценявана безопасността на дози над 300 mg, приложени подкожно, и над 400 mg, приложени интравенозно. Дози до това ниво се понасят добре и няма данни за остра токсичност. Очаква се потенциалните нежелани реакции над това ниво да съответстват на профила на безопасност за даклизумаб бета при пациенти с МС.

Лечение

В случай на предозиране пациентите може да се нуждаят от спешна медицинска помощ и трябва да се приложи подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имunosупресори, инхибитори на интерлевкин, АТС код: L04AC01

Механизъм на действие

Даклизумаб бета е хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло, което се свързва с CD25 (IL-2R α) и предотвратява свързването на IL2 с CD25. Даклизумаб бета модулира IL-2 сигнализирането, като блокира зависимото от CD25 сигнализиране чрез IL-2 рецептора с висок афинитет, което води до наличие на по-високи нива на IL-2 за сигнализиране чрез IL-2 рецептора със среден афинитет. Основните ефекти на тази модулация на пътя на IL-2, потенциално свързани с терапевтичните ефекти на даклизумаб бета при МС, включват селективен антагонизъм на отговорите на активираните Т-клетки и експанзия на

имунорегулаторните CD56^{bright} клетки естествени убийци (NK), за които е доказано, че селективно намаляват активираните Т-клетки. Смята се, че тези имуномодулиращи ефекти на даклизумаб бета синергично намаляват патологията на ЦНС при МС и по този начин намаляват появата на рецидиви и прогресията на инвалидността.

Фармакодинамични ефекти

В клинични проучвания фармакодинамичните ефекти на Zinbryta 150 mg, прилаган подкожно на всеки 4 седмици, са в съответствие с модуляцията на IL-2 сигнализирането, както се доказва от бързото и трайно насищане на таргетните CD25 рецептори върху циркулиращите Т-клетки и трайното приблизително двукратно повишение на серумната концентрация на IL-2. В допълнение са наблюдавани повишение на броя на CD56^{bright} NK клетките и понижение на броя на регулаторните Т-клетки (определени като CD4⁺CD127^{low}FoxP3⁺ Т-клетки) в рамките на 2 седмици след първата доза, заедно с трайно петкратно повишение на броя на CD56^{bright} NK клетките над изходното ниво и приблизително 60% понижение на броя на регулаторните Т-клетки във фазата на лечение, с връщане до изходните нива приблизително 20–24 седмици след последната доза. По време на лечение със Zinbryta средният брой имунни клетки от основните подгрупи (Т, В и NK клетки) остава в границите на нормата; общият брой лимфоцити, Т- и В-клетки се понижава със средно ≤10% спрямо изходното ниво през първата година от лечението. Общият брой лимфоцити се връща до изходните нива приблизително 8–12 седмици след последната доза Zinbryta (150 mg). Общ брой лимфоцити <math><0.3 \times 10^9</math> клетки/l (Степен 2 според Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events) – CTCAE; най-малко едно определяне) има при 4% от пациентите, лекувани с плацебо, и 5% от пациентите, лекувани със Zinbryta, в проучването SELECT и при 9% от пациентите, лекувани с интерферон бета-1а (интрамускулно), и 8% от пациентите, лекувани със Zinbryta, в проучването DECIDE. Общият брой на NK клетките се повишава приблизително 1,5 пъти в резултат на промяната в броя на CD56^{bright} NK клетките.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Zinbryta е демонстрирана в две проучвания (SELECT и DECIDE) при пациенти с ПМС. Проучването SELECT е двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано със Zinbryta 150 mg (n=208) или 300 mg (n=209) срещу плацебо (n=204) на всеки 4 седмици в продължение на 52 седмици. Проучването DECIDE е двойносляпо, рандомизирано, с паралелни групи, активно контролирано, със Zinbryta 150 mg на всеки 4 седмици (n=919) срещу интерферон бета-1а (интрамускулно) 30 микрограма седмично (n=922) в продължение на минимум 2 до максимум 3 години (96 до 144 седмици). Дизайнът на проучването и демографските данни на пациентите са представени в Таблица 3.

Таблица 3: Дизайн на проучването и изходни характеристики за проучването SELECT и проучването DECIDE

Име на проучването	SELECT	DECIDE
Дизайн на проучването		
Продължителност	52 седмици	96 до 144 седмици
История на заболяването	Пациенти с ПМС, най-малко 1 пристъп (доказан клинично и/или чрез ЯМР) през годината преди рандомизацията и EDSS скор между 0 и 5,0. За DECIDE също се изискват най-малко 2 пристъпа (единият от които да е клинично доказан) в рамките на предходните 3 години	
Изходни характеристики		
Средна възраст (години)	35,7	36,3
Средна продължителност на заболяването (години)	4,1	4,2

Среден брой пристъпи в рамките на 12 месеца преди проучването	1,4	1,6
Медиана на EDSS скор	2,5	2,0
Дял с EDSS \geq 3,5	36%	30%
Дял с \geq 1 усилена с гадолиний лезия (средно)	44% (1,8)	46% (2,1)
Дял с \geq 2 пристъпа през годината преди проучването	31%	46%
Дял преди прием на БМТ (%)	20%	41%

БМТ – болест-модифицираща терапия

Резултатите от проучването SELECT са показани в Таблица 4. Лечението със Zinbryta 150 mg на всеки 4 седмици значително намалява честотата на пристъпите на годишна база (ARR) и рискът от пристъп в сравнение с плацебо. В допълнение има статистически значим ефект върху 24-седмична потвърдена прогресия на инвалидността при пациентите, лекувани със Zinbryta, с коефициент на риск 0,24 [95% CI: 0,09, 0,63]. Дозата от 300 mg не предоставя допълнителна полза в сравнение с доза от 150 mg.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Таблица 4: Клинични и ЯМР резултати от проучването SELECT (на седмица 52)

	Плацебо	Zinbryta 150 mg	p-стойност
Клинични крайни точки			
Брой пациенти	196	201	
Честота на пристъпите на годишна база	0,458	0,211	
Съотношение на честотите [95% CI]		0,461 [0,318; 0,668]	p<0,0001
Процент на пациенти без пристъп	64%	81%	
Коефициент на риск* [95% CI]		0,45 [0,30; 0,67]	p<0,0001
Процент с 24-седмична потвърдена прогресия на инвалидността	11%	2,6%	
Коефициент на риск [95% CI]		0,24 [0,09; 0,63]	p=0,0037
Процент с 12-седмична потвърдена прогресия на инвалидността	13%	6%	
Коефициент на риск [95% CI]		0,43 [0,21; 0,88]	p=0,0211
Средна промяна във физикалния скор по MSIS-29	влошаване с 3,0 точки	подобрене с 1,0 точка	p=0,0008
Крайни точки за ЯМР[#]			
Среден брой нови или наново уголемяващи се T2 хиперинтензни лезии	8,13	2,4	
Средно съотношение на лезиите [95% CI]		0,30 [0,22; 0,40]	p<0,0001
Среден брой нови T1 усилен с гадолиний лезии между седмици 8 и 24 (при ежемесечните ЯМР сканирания)	4,79	1,46	
Средно съотношение на лезиите [95% CI]		0,31 [0,20; 0,48]	p<0,0001

* Коефициент на риск за риска от пристъп

[#] ЯМР анализите са използвали оценен набор от данни за всяка крайна точка; T1 усилен с гадолиний: ЯМР интензна популация

Таблица 5 и Фигури 1–2 показват резултатите от проучването DECIDE. Zinbryta значително намалява честотата на пристъпите на годишна база и риска от пристъп в сравнение с пациенти, лекувани с интерферон бета-1a (интрамускулно). В допълнение, има статистически значим ефект върху 24-седмична потвърдена прогресия на инвалидността при пациентите, лекувани със Zinbryta, с коефициент на риск 0,73 [95% CI: 0,55, 0,98]. На седмица 96 Zinbryta демонстрира статистически значимо намаление в броя нови или наново уголемяващи се T2 хиперинтензни лезии, броя нови T1 усилен с гадолиний лезии и средния брой нови T1 хипоинтензни лезии. В допълнение Zinbryta намалява клинично значимото влошаване в съобщавания от пациента ефект на MC върху физикалния статус ($\geq 7,5$ точки влошаване спрямо изходното ниво до седмица 96 във физикалния скор по MSIS-29), в сравнение с интерферон бета-1a (интрамускулно).

Таблица 5: Клинични и ЯМР резултати от проучването DECIDE (96 до 144 седмици)
(Стойностите се отнасят до резултатите на седмица 96, освен ако не е посочено друго.)

	Интерферон бета-1а (интрамускулно) (30 микрограма)	Zinbryta 150 mg	p-стойност
Клинични крайни точки			
Брой пациенти	922	919	
Честота на пристъпите на годишна база*	0,393	0,216	
Съотношение на честотите* [95% CI]		0,550 [0,469; 0,645]	p<0,0001
Процент на пациенти без пристъп	59%	73%	
Коефициент на риск# * [95% CI]		0,59 [0,50; 0,69]	p<0,0001
Процент с 24-седмична потвърдена прогресия на инвалидността	12%	9%	
Коефициент на риск* [95% CI]		0,73 [0,55; 0,98]	p=0,03
Процент с 12-седмична потвърдена прогресия на инвалидността	14%	12%	
Коефициент на риск* [95% CI]		0,84 [0,66; 1,07]	p=0,16
Процент на пациенти с клинично значимо влошаване във физикалния скор по MSIS-29 ($\geq 7,5$ точки)	23%	19%	
Отношение на шансовете [95% CI]		0,76 [0,60; 0,95]	p=0,018
Крайни точки за ЯМР†			
Среден брой нови или наново уголемяващи се T2 хиперинтензни лезии	9,44	4,31	
Средно съотношение на лезиите [95% CI]		0,46 [0,39; 0,53]	p<0,0001
Среден брой нови T1 усилен с гадолиний лезии	1,0	0,4	
Отношение на шансовете [95% CI]		0,25 [0,20; 0,32]	<0,0001
Среден брой нови T1 хипоинтензни лезии	4,43	2,13	
Средно съотношение на лезиите [95% CI]		0,48 [0,42; 0,55]	p<0,0001

* Процентите и намаленията на риска/крайните точки са изчислени за периода на лечение до 144 седмици.

Коефициент на риск за риска от пристъп.

† ЯМР анализите са използвали оценен набор от данни за всяка ЯМР крайна точка.

Анализите по подгрупи на проучванията SELECT и DECIDE доказват съответстващ ефект на Zinbryta, в сравнение с плацебо и интерферон бета-1a (интрамускулно) при подгрупите, определени по демографски и болестни характеристики на МС. В анализа по подгрупи на проучването DECIDE има статистически значимо намаление на ARR и броя нови или наново увеличаващи се T2 хиперинтензни лезии, в сравнение с интерферон бета-1a (интрамускулно) при подгрупите (пол, възраст, предшестваща БМТ терапия за МС и нива на активност на заболяването).

Въпреки че ефектът върху прогресията на инвалидността е наблюдаван предимно при пациенти с изходно EDSS < 3,5, ефикасността е доказана при пациенти с пристъпна вторично прогресираща МС (ВПМС), определени по изходно EDSS \geq 3,5 и най-малко едно от трите: потвърдено 24-седмично влошаване на EDSS, или \geq 20% удължаване на времето за изминаване на 25 фута (Timed 25-foot Walk, T25FW), или \geq 20% намаление на резултатите от теста за сръчност на пръстите 9-Hole Peg Test (9-HPT).

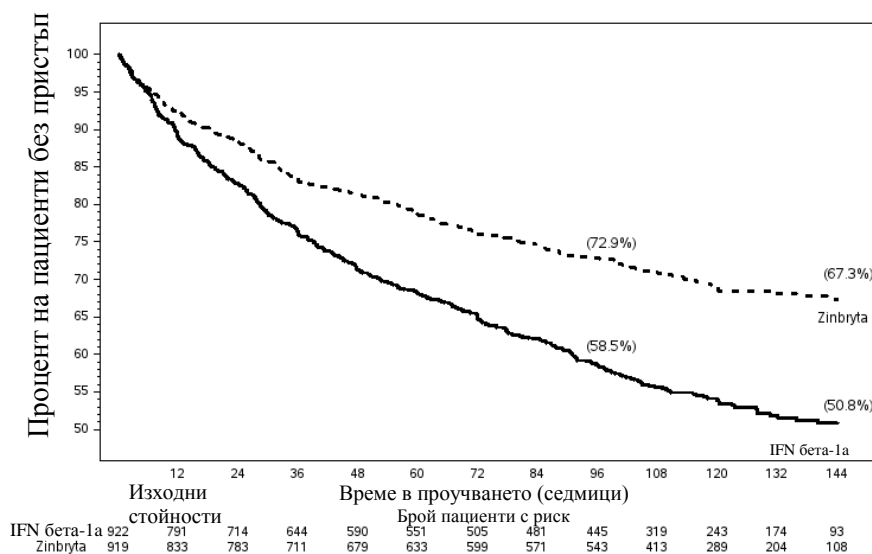
Ефикасност при пациенти с много активно заболяване

Много активното заболяване е определено по следния начин:

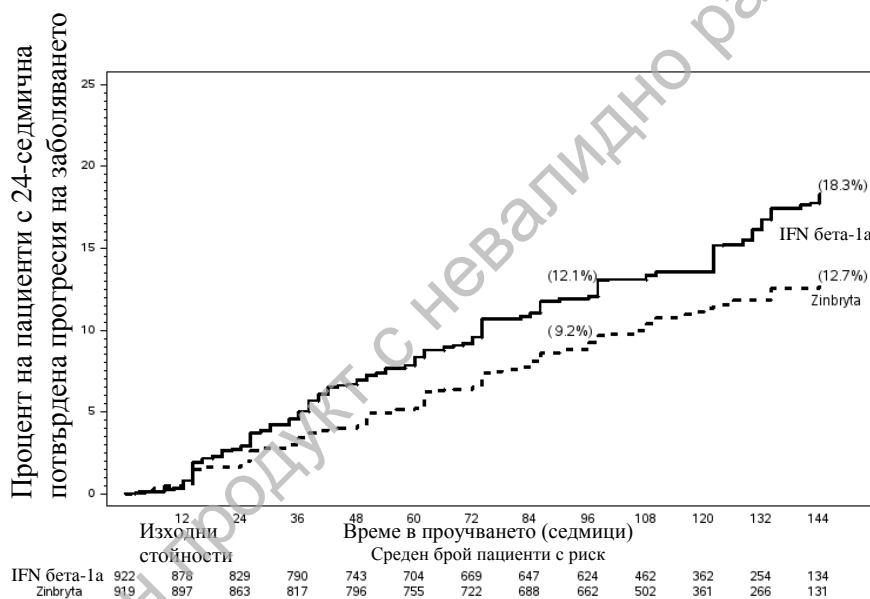
- Пациенти с 2 или повече пристъпа в 1 година и с 1 или повече усилени с гадолиний лезии, установени с ЯМР на главен мозък, или
- Пациенти без клиничен отговор към пълен и достатъчен курс (най-малко 1 година) на предшестващо лечение с БМТ, които са имали най-малко 1 пристъп в предшестващата година, докато са получавали терапия, и най-малко 9 T2 хиперинтензни лезии, установени с ЯМР на главен мозък, или най-малко 1 усилена с гадолиний лезия, или непроменена или повишена честота на пристъпи в предходната година в сравнение с предшестващите 2 години.

Данни от клиничното проучване DECIDE показват съответстващи ефекти от лечението в подгрупата с много активно заболяване. В сравнение с интерферон бета-1a интрамускулно (n=440) Zinbryta (n=404) води до понижения на ARR (съотношение на честотите 0,52 [95% CI: 0,42; 0,64], $p < 0,0001$), броя нови или наново уголемяващи се T2 хиперинтензни лезии (средно съотношение на лезиите 0,46 [95% CI: 0,37; 0,57], $p < 0,0001$) и 24-седмичната потвърдена прогресия на инвалидността (коэффициент на риск 0,60 [95% CI: 0,40; 0,89], $p = 0,012$).

Фигура 1: Процент на пациенти без пристъп (проучване DECIDE)



Фигура 2: Дял на пациенти с 24-седмична потвърдена инвалидност (проучване DECIDE)



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Zinbryta в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на множествена склероза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на даклизумаб бета е добре описана чрез двукомпартиментен модел с абсорбция и елиминиране от първи порядък.

Абсорбция

След подкожно приложение на даклизумаб бета медианата на времето за достигане на максимални серумни концентрация (T_{max}) варира от 5 до 7 дни. Абсолютната бионаличност на подкожно приложен даклизумаб бета 150 mg е приблизително 90% на базата на кръстосан популационен фармакокинетичен анализ на подкожното и интравенозното приложение между проучванията.

Разпределение

След подкожно приложение на даклизумаб бета 150 mg на всеки 4 седмици серумни концентрации на даклизумаб бета в стационарно състояние се постигат до четвъртата доза и даклизумаб бета кумулира до приблизително 2,5-кратно ниво в сравнение с единична доза. При стационарно състояние средната максимална серумна концентрация на даклизумаб бета (C_{max}), минималната серумна концентрация (C_{min}) и площта под кривата серумна концентрация-време в дозовия диапазон (AUC_{tau}) са съответно приблизително 30 микрограма/ml, 15 микрограма/ml и 640 ден*микрограма/ml, с приблизително 40% вариабилност между пациентите (% CV).

На базата на кръстосания популационен фармакокинетичен анализ между проучванията обемът на разпределение на даклизумаб бета в стационарно състояние е 6,34 l при пациенти с телесно тегло 68 kg (приблизителна медиана за оценяваните пациенти). Този малък обем на разпределение показва, че даклизумаб бета основно се задържа в съдовите и интерстициалните пространства.

Биотрансформация

Точният метаболитен път за даклизумаб бета не е характеризиран. Очаква се даклизумаб бета, като IgG1 моноклонално антитяло, да претърпи катаболизъм до пептиди и аминокиселини по същия начин като ендогенния IgG. Не се очаква даклизумаб бета да претърпи метаболизъм чрез чернодробни ензими, като например CYP изоензими (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Не се очаква даклизумаб бета, като IgG1 моноклонално антитяло, да претърпи бъбречно елиминиране.

На базата на кръстосания популационен фармакокинетичен анализ между проучванията клирънсът на даклизумаб бета е 0,212 l/ден с терминален полуживот приблизително 21 дни. Клирънсът на даклизумаб бета при пациенти, развили неутрализиращи антитела, е средно 19% по-голям (вж. точка 4.8, Имуногенност).

Линейност/нелинейност

В съгласие с резултатите от отделните проучвания, кръстосан популационен фармакокинетичен анализ между проучванията показва, че експозицията на даклизумаб бета е повече от пропорционална на дозата в диапазона на подкожна доза от 50 mg до 100 mg и пропорционална на дозата в диапазона на подкожна доза от 100 mg до 300 mg.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

В рамките на проучените схеми за подкожно приложение на даклизумаб бета 150 mg и 300 mg на всеки 4 седмици при пациенти с MC няма ясна връзка между експозицията на даклизумаб бета и клиничните крайни точки за ефикасност (ARR, T2 лезии и усилени с гадолиний лезии) или важните крайни точки по отношение на безопасността (статус по отношение на сериозни инфекции, умерена или тежка нежелана кожна реакция и AST/ALT > 5 пъти ГГН).

Специални популации

Бъбречно или чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания за оценка на фармакокинетиката на даклизумаб бета при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Не се очаква даклизумаб бета да претърпи бъбречно елиминиране или метаболизъм чрез чернодробни ензими (вж. точка 4.2).

Тегло

На базата на кръстосания популационен фармакокинетичен анализ между проучванията телесното тегло е причина за по-малко от 40% вариабилност в клирънса на даклизумаб бета между пациентите. Не са наблюдавани значими различия в клиничната ефикасност или безопасност между подгрупите пациенти с МС според квартила на теглото в проучването DECIDE.

Възраст и пол

На базата на кръстосания популационен фармакокинетичен анализ между проучванията фармакокинетиката на даклизумаб бета не се повлиява от възрастта (диапазон от 18 до 66 години; n=1670) или пол (n=567 мъже и 1 103 жени).

Раса

Не са наблюдавани фармакокинетични различия между здрави доброволци от японски произход и такива от бялата раса.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклинични проучвания за безопасност са проведени при дългоопашати макаци поради видовата специфичност на свързването на даклизумаб бета само към човешки CD25 или CD25 на примати.

Канцерогенеза

Проучвания за канцерогенеза не са провеждани с даклизумаб бета. В две 9-месечни проучвания при маймуни не е наблюдавана пренеопластична или неопластична тъкан.

Мутагенеза

Не са провеждани проучвания за генотоксичност.

Репродуктивна токсичност

Даклизумаб бета не засяга репродуктивния капацитет при женски и мъжки дългоопашати макаци (AUC при женските и мъжките съответно до 85 и 100 пъти над експозицията при клинична доза). Липсва ефект върху феталното развитие, както и данни за тератогенност. Даклизумаб бета няма ефект върху пери- и постнаталното развитие от раждането до 6-месечна възраст на поколението. Експозициите (AUC) в тези проучвания варират от 55 до 140 пъти спрямо наблюдаваните при клиничната доза. Даклизумаб бета е открит в млякото на 11/14 лактиращи маймуни при нива <0,122% от серумните нива при майките, без наблюдавани нежелани реакции в поколението.

Токсикология

В две 9-месечни проучвания, проведени при дългоопашати макаци, даклизумаб бета е прилаган подкожно на две седмици с дози 10-200 mg/kg.

Продължителното приложение на даклизумаб бета при всички дози повишава честотата на кожни находки (в сравнение с наблюдаваните при контролни животни). Тези находки (сухи, зачервени надигнати участъци от кожата, в сравнение с контролите, които съответстват микроскопски на акантоза/хиперкератоза и на подостро до хронично възпаление) са характеризирани основно като леки до умерени, а един случай е оценен като тежък.

Дозозависимо повишение на честотата на микроглиални агрегати над фоновата стойност е наблюдавано в главния и гръбначния мозък на маймуни, третирани с ≥ 35 mg/kg (AUC 27 пъти над клиничната доза). След период на възстановяване до 12 седмици са налице данни за обратимост. При увеличаване на продължителността на прилагане при маймуни не се наблюдава увеличение на микроглиалните агрегати по отношение на честота или тежест и те не са свързани с увреждане на невроните или невроповеденчески ефекти. Малка подгрупа микроглиални агрегати са свързани с микрохеморагия, но без явни функционални последици при маймуните.

Изследователските *in vitro* проучвания дават основание да се смята, че микроглиалните агрегати не са резултат на директен ефект на даклизумаб бета върху микроглиалните клетки, а вероятно се дължат на повишение на локалната бионаличност на IL-2.

Клиничното значение на микроглиалните агрегати е неизвестно, но при маймуни не са наблюдавани вредни неврологични ефекти, дължащи се на микроскопска промяна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев сукцинат
Янтарна киселина
Натриев хлорид
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

Zinbryta може да се съхранява на стайна температура (до 30°C) в оригиналната опаковка в продължение на 30 дни.

Не поставяйте Zinbryta обратно в хладилника след затопляне до стайна температура.

Ако Zinbryta не е бил съхраняван в хладилник за повече от общо 30 дни или ако не е ясно колко дълго Zinbryta е бил на стайна температура, той трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За допълнителна информация относно съхранението при стайна температура вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка, изработена от стъкло (тип 1), със запушалка от гума и термопластичен твърд предпазител на иглата, съдържаща 1 ml разтвор. Към спринцовката е прикрепена предварително игла 29G, 0,5 инча.

Видове опаковки:

- Опаковка, съдържаща една предварително напълнена спринцовка от 150 mg.
- 3-месечна групова опаковка, съдържаща три предварително напълнени спринцовки от 150 mg (3 кутии, съдържащи по 1 спринцовка).

Предварително напълнената спринцовка Zinbryta е поставена в инжектор тип писалка с пружинно бутало, наречен Zinbryta Pen. Спринцовката в писалката представлява предварително напълнена спринцовка, изработена от стъкло (тип 1), със запушалка от гума и термопластичен твърд предпазител на иглата, съдържаща 1 ml разтвор. Към спринцовката е прикрепена предварително игла 29G, 0,5 инча.

Видове опаковки:

- Опаковка, съдържаща една предварително напълнена писалка от 150 mg.
- 3-месечна групова опаковка, съдържаща три предварително напълнени писалки от 150 mg (3 кутии, съдържащи по 1 писалка).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01 юли 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
СЪЕДИНЕНИ ЩАТИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Ръководство за управление на риска за черния дроб за лекари, Карта на пациента и Формуляр за потвърждение

Преди пускането на Zinbryta на пазара във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините за разпространение и всички други аспекти на програмата.

ПРУ следва да гарантира, че във всяка ДЧ на ЕС, където Zinbryta е пуснат на пазара, на всички предписващи лекари е предоставен обучителен пакет, с цел да се предотврати и/или сведе до минимум риска от сериозно чернодробно увреждане (потенциално животозастрашаващо или с летален изход) и да се информират пациентите за непредвидимостта на тези събития, в които са включени следните елементи:

- Кратка характеристика на продукта (КХП) и Листовка;
- Ръководство за управление на риска за черния дроб за лекари;
- Карта на пациента
- Формуляр за потвърждение.

Ръководството за управление на риска за черния дроб за лекари трябва да информира медицинските специалисти за:

- Непредвидимия риск от сериозно и с потенциално летален изход чернодробно увреждане във всеки момент по време на лечението и до няколко месеца след последната доза;
- Противопоказанието при всички пациенти с предшестващо чернодробно заболяване или чернодробно увреждане;
- Препоръката да не се започва лечение при пациенти с автоимунни заболявания (различни от множествена склероза);
- Необходимостта пациентите да бъдат подложени на скрининг за хепатит В и С преди започване на лечението и на онези от тях, които имат положителен тест за HBV или HCV инфекция, да се препоръча консултация с лекар с опит в лечението на тези заболявания.
- Препоръката да не се започва Zinbryta при пациенти с ALT или AST ≥ 2 пъти ГГН и да се прекрати лечението при пациенти с ALT или AST > 3 пъти ГГН;
- Значението на проследяване на чернодробната функция (нивата на AST, ALT и общия билирубин) най-малко ежемесечно (или по-често, както е клинично показано) колкото е възможно по-скоро преди всяко приложение на лечението и до шест месеца след последната доза;
- Лечението на пациенти, които получават Zinbryta и показват признаци и симптоми на потенциално чернодробно увреждане, включително прекратяването на лечението, евентуалното обмисляне на допълнителна терапия и незабавното насочване към хепатолог;
- Необходимостта да се подхожда предпазливо по отношение на съпътстваща употреба на други хепатотоксични лекарства;
- Необходимостта да се предостави на пациента Карта на пациента и Формуляр за

потвърждение, да се обсъди тяхното съдържание, преди да се започне лечението със Zinbryta, да се информират пациентите за риска от чернодробно увреждане, необходимостта от периодично проследяване и признаците или симптомите, предполагащи чернодробна дисфункция.

Картата на пациента трябва:

- Да бъде съставена така, че да дава възможност на лекарите да предоставят информацията по достъпен за пациента начин;
- Да информира пациентите за непредвидимия риск от сериозно и с потенциално летален изход чернодробно увреждане във всеки момент по време на лечението и до няколко месеца след лечението;
- Да информира пациентите за необходимостта от проследяване на тяхната чернодробна функция по време на лечението и до 6 месеца след последната доза Zinbryta;
- Да обучи пациента за значението на:
 - Провеждането на ежемесечни изследвания на чернодробната функция (или по-често, както е клинично показано, по време на лечението);
 - Разпознаването на симптомите и признаците на възможно чернодробно увреждане, така че да знаят в кои случаи трябва да се обалят своевременно на лекар;

Формулярът за потвърждение има за цел да се предостави на пациентите информация за риска от сериозно чернодробно увреждане. Той трябва да включва следните елементи:

- Преди (повторно) започване на лечението, потвърждение за:
 - Обсъждане между лекаря и пациента на риска от сериозно и с потенциално летален изход чернодробно увреждане и непредвидимия характер на подобни реакции и на възможността да се наложи промяна на лечението при нива на ALT или AST > 3 пъти ГГН;
 - Разбиране на предоставената информация за риска от пациента;
 - Получаване на екземпляр от формуляра за потвърждение;
 - Получаване на Картата на пациента;
- Значението на проследяването на чернодробната функция, най-малко ежемесечно по време на лечението (или по-често, както е клинично показано), и до 6 месеца след последната доза;
- Значението на откриването на признаци и симптоми, които могат да указват чернодробно увреждане, и в случай че възникнат такива, незабавно да се обалят на лекаря си;
- Данни на пациента, подпис и дата;
- Име на предписващия лекар, подпис и дата.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zinbryta 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Zinbryta 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
даклизумаб бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 150 mg даклизумаб бета в 1 ml.
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 mg даклизумаб бета в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев сукцинат, янтарна киселина, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.

Отвори тук
Откъсни тук

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Може да се съхранява на стайна температура (до 30°C) еднократно в продължение на максимум 30 дни. Не трябва да се връща в хладилника след съхранение на стайна температура.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1107/001

EU/1/16/1107/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Zinbryta

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (с blue box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zinbryta 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Zinbryta 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
даклизумаб бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 150 mg даклизумаб бета в 1 ml.
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 mg даклизумаб бета в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев сукцинат, янтарна киселина, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 3 (3 опаковки x 1) предварително напълнени спринцовки.

Групова опаковка: 3 (3 опаковки x 1) предварително напълнени писалки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Може да се съхранява на стайна температура (до 30°C) еднократно в продължение на максимум 30 дни. Не трябва да се връща в хладилника след съхранение на стайна температура.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Zinbryta

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (без blue box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zinbryta 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Zinbryta 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
даклизумаб бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 150 mg даклизумаб бета в 1 ml.
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 mg даклизумаб бета в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев сукцинат, янтарна киселина, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка. Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

1 предварително напълнена писалка. Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.

Отвори тук
Откъсни тук

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Може да се съхранява на стайна температура (до 30°C) еднократно в продължение на максимум 30 дни. Не трябва да се връща в хладилника след съхранение на стайна температура.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1107/002

EU/1/16/1107/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Zinbryta

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на предварително напълнената спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zinbryta 150 mg инжекция
даклизумаб бета
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на предварително напълнената писалка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zinbryta 150 mg инжекция
даклизумаб бета
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

Zinbryta 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Zinbryta 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

даклизумаб бета (daclizumab beta)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

В допълнение към тази листовка ще получите Карта на пациента от Вашия лекар. Тя съдържа важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечение със Zinbryta.

- Запазете тази листовка и Картата на пациента. Може да се наложи да ги прочетете отново. Запазете листовката и Картата с Вас по време на лечението за 6 месеца след последната доза Zinbryta, тъй като може да се появят нежелани реакции дори и след като сте спрели лечението.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zinbryta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Zinbryta
3. Как да използвате Zinbryta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zinbryta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за инжектиране на Zinbryta

1. Какво представлява Zinbryta и за какво се използва

Активното вещество в Zinbryta е даклизумаб бета. Това е вид лекарство, наречено моноклонално антитяло.

За какво се използва Zinbryta

Zinbryta се използва за лечение на пристъпни форми на множествена склероза (МС) при възрастни, които не са се повлияли, въпреки лечението с най-малко две лекарства за МС, и на които не могат да се прилагат други лекарства.

При МС имунната система на организма причинява възпаление, което уврежда защитната обвивка (наречена миелин) на нервите в централната нервна система (включително мозъка и гръбначния мозък). Тази загуба на миелин се нарича демиелинизация. Това спира правилното функциониране на нервите.

Хората с пристъпна форма на МС имат повтарящи се обостряния (пристъпи) на симптомите, причинени от неправилното функциониране на нервите. Тези симптоми са различни при

различните пациенти, но обикновено включват затруднено ходене, проблеми със зрението и проблеми с равновесието.

Симптомите могат да изчезнат напълно след преминаване на пристъпа, но с течение на времето някои проблеми може да останат между пристъпите и да пречат на ежедневни дейности.

Как действа Zinbryta

Zinbryta действа, като не позволява на имунната система на организма да уврежда главния и гръбначния Ви мозък. Това може да помогне да се намали броят на пристъпите, които получавате, и да се забавят инвалидизиращите ефекти на МС. Лечението със Zinbryta може да помогне за предотвратяване на влошаването на състоянието Ви, въпреки че няма да излекува МС. Вашият лекар ще реши дали Zinbryta е подходящо лекарство за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Zinbryta

Не използвайте Zinbryta

- ако сте имали сериозна алергична реакция към всички форми на даклизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6.
- ако имате чернодробни проблеми.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Zinbryta:

- ако имате някакви други автоимунни нарушения освен МС
- ако приемате, неотдавна сте приемали или е възможно да приемате някакви други лекарства и билкови добавки. Вашият лекар ще прецени дали някои от лекарствата или добавките, които приемате, имат нежелани чернодробни реакции и дали Ви трябва да продължите с тези лекарства, докато приемате Zinbryta
- ако имате **депресия** или сте имали в миналото;
- ако имате **сериозна инфекция**, например пневмония;
- ако някога сте имали **туберкулоза** (наричана също ТБЦ) или живеете в област, където туберкулозните инфекции са често срещани, може да сте в по-голям риск от туберкулоза. Може да бъдете изследвани за туберкулоза, преди започване на лечението със Zinbryta, и наблюдавани по време на лечението.

Възможни чернодробни проблеми

Zinbryta може да причини сериозни чернодробни проблеми, които може да са животозастрашаващи или да доведат до смърт. Сериозни чернодробни проблеми могат да възникнат както скоро след започване на лечението със Zinbryta, така и във всеки момент по време на лечението и няколко месеца след прекратяване на лечението. Дори и да не сте имали предишни чернодробни проблеми, Вашият лекар ще проведе кръвни изследвания, за да изследва функцията на черния Ви дроб. Ще са Ви необходими:

- **кръвно изследване преди започване на лечението**, за да се провери Вашата чернодробна функция и дали нямате хепатит В и хепатит С. Ако Вашите кръвни изследвания показват, че имате някакви чернодробни проблеми, Вашият лекар ще реши дали да започнете Zinbryta
- най-малко **ежемесечни кръвни изследвания по време на лечението**, колкото е възможно по-скоро преди всяка доза Zinbryta, и по-често, ако Вашият лекар реши, че е необходимо
- изследвания **до 6 месеца след спиране на лечението**. Нежелани реакции може да възникнат дори след спиране на лечението (вижте сериозните нежелани реакции в точка 4).

Редовното провеждане на тези кръвни изследвания е много важно за Вас. Ако не провеждате Вашите кръвни изследвания по определения график, Вашият лекар може да реши да прекрати лечението със Zinbryta.

Ще Ви се даде Карта на пациента с допълнителна информация относно нещата, за които трябва да внимавате, докато използвате Zinbryta. Съхранявайте тази карта по време на лечението и 6 месеца след това. Когато провеждате каквото и да е медицинско лечение, дори ако то не е за Вашата МС, покажете на лекаря, фармацевта или медицинската сестра Картата на пациента.

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако получите което и да е от следните:

- необяснимо гадене
- повръщане
- коремна болка
- повишена уморяемост
- загуба на апетит
- пожълтяване на кожата и бялото на очите
- тъмна (с цвят на чай) урина

Тези симптоми може да са показателни за проблеми с черния Ви дроб. При поява на чернодробни проблеми лекарят, който лекува Вашата МС, може да прекрати лечението със Zinbryta и да Ви насочи към специалист по чернодробни заболявания (вижте точка 4, Възможни нежелани реакции).

Деца и юноши

Zinbryta **не трябва да се използва** при деца и юноши под 18-годишна възраст. Безопасността и ефективността на Zinbryta в тази възрастова група не са известни.

Старческа възраст

Със Zinbryta са провеждани много малко изследвания при хора на възраст над 55 години. Дори и да сте над 55 години, Вашият лекар може да Ви предпише Zinbryta.

Други лекарства и Zinbryta

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, витамини и билкови добавки. Вашият лекар ще прецени дали някои от лекарствата или билковите добавки, които приемате, имат нежелани чернодробни реакции и дали Вие трябва да продължите тези лекарства, докато получавате Zinbryta.

Имунизации

Ако се нуждаете от имунизация, първо попитайте Вашия лекар, тъй като Zinbryta може да повлияе на ефикасността на ваксините. За сезонните противогрипни ваксини (инактивирани ваксини) е доказано, че са ефективни, когато се прилагат на пациенти, използващи Zinbryta. Ефектът на Zinbryta върху други ваксини (живи ваксини) обаче не е известен.

Бременност и кърмене

Тъй като данните за употребата на Zinbryta по време на бременност са ограничени, трябва да се вземат предвид риска за бебето и ползата за жената. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали Zinbryta преминава в кърмата. Вашият лекар ще Ви помогне да вземете решение дали да преустановите кърменето или да спрете употребата на Zinbryta.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Zinbryta да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини. Вашият лекар ще Ви каже дали заболяването Ви позволява да управлявате моторни превозни средства и да работите с машини безопасно.

Zinbryta съдържа малко количество натрий

Всяка доза Zinbryta съдържа 0,14 mmol натрий. Той практически не съдържа натрий и може да се използва от хора на диета с ограничено съдържание на натрий.

3. Как да използвате Zinbryta

Zinbryta ще Ви се предписва от лекар с опит в лечението на МС.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителна доза

Дозата Zinbryta е 150 mg всеки месец.

Опитайте се да си правите инжекцията на един и същи ден всеки месец, за да си спомняте по-лесно. Например инжектирайте всеки първи ден от месеца.

Също така ще Ви се прави кръвно изследване, за да се проверява ежемесечно черният Ви дроб, колкото е възможно по-скоро преди всяка доза Zinbryta и по-често, ако Вашият лекар реши, че е необходимо. Много е важно да не пропускате тези кръвни изследвания. Опитайте се да се придържате към определен ден всеки месец. Свържете се с Вашия лекар, ако смятате, че сте пропуснали кръвно изследване.

Самоинжектиране

Zinbryta се инжектира под кожата (подкожно) в бедрото, корема или задната част на мишницата. Подробни инструкции за инжектиране на Zinbryta са дадени в точка 7, Инструкции за инжектиране на Zinbryta.

Вашият лекар или медицинска сестра трябва да Ви обучи как да си поставяте инжекцията. Прочетете и следвайте съветите, дадени в точка 7.

Ако имате проблеми при работата със спринцовката/писалката, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, които вероятно ще могат да Ви помогнат.

Колко дълго да използвате Zinbryta

Вашият лекар ще Ви каже колко дълго трябва да продължите да използвате Zinbryta. Не правете промени, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва.

Ако Вашият лекар Ви е казал да спрете да използвате лекарството, не започвайте отново, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Ако Вашата МС не реагира на Zinbryta, Вашият лекар може да реши да прекрати лечението със Zinbryta.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Zinbryta

Ако сте инжектирали повече от обичайната доза и забележите каквито и да било нежелани реакции или сте притеснени, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра. Пациенти са получавали два пъти препоръчителната доза Zinbryta без сериозни допълнителни нежелани реакции.

Ако сте пропуснали да използвате Zinbryta

Zinbryta се инжектира ежемесечно. Опитайте се да се придържате към определен ден от месеца, за да си спомняте по-лесно за инжекцията.

- Ако пропуснете доза и не са изминали 2 седмици от пропуснатата доза, инжектирайте веднага щом можете. След това продължете както обикновено, придържайки се към обичайния ден за инжектиране.
- Ако обаче са изминали повече от 2 седмици от пропуснатата доза, не я инжектирайте и приложете следващата доза в обичайния ден.

И в двата случая не използвайте две инжекции, за да компенсирате пропуснатата доза.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. **Не се опитвайте сами да лекувате каквито и да било нежелани реакции,** а се свържете с Вашия лекар или медицинска сестра. Някои нежелани реакции може да принудят Вашия лекар да прекъсне лечението Ви и да Ви насочи към специалист.

Сериозни нежелани реакции:

Чернодробни проблеми:

(Чести – може да засегнат до 1 на 10 души)

- необяснимо гадене
- повръщане
- коремна болка
- повишена уморяемост
- загуба на апетит (анорексия)
- пожълтяване на кожата и бялото на очите
- тъмна (с цвят на чай) урина

(Нечести – може да засегнат до 1 на 100 души)

- тежко възпаление на черния дроб, което може да е животозастрашаващо или да доведе до смърт

Свържете се незабавно с Вашия лекар. Тези симптоми може да са признаци на сериозен чернодробен проблем. Вашата Карта на пациента съдържа повече информация относно тези нежелани реакции.

Кожни реакции:

(Чести – може да засегнат до 1 на 10 души)

- силен широко разпространен обрив.

Депресия:

(Нечести – може да засегнат до 1 на 100 души)

- прекомерно чувство на тъга, безнадеждност или малоценност
- раздразнителност, лесно се разстройвате
- нервност, безпокойство
- мисли за самонараняване или самоубийство

Белодробни инфекции:

(Чести - може да засегнат до 1 на 10 души)

- белодробна инфекция (напр. пневмония, бронхит)

Нисък брой на червените кръвни клетки (автоимунна хемолитична анемия):

(Нечести – може да засегнат до 1 на 100 души)

- бледност
- повишена уморяемост

- тъмна урина
- задух
- пожълтяване на кожата или „бялото“ на очите

Повишена уморяемост, тъмна урина и пожълтяване на кожата или „бялото“ на очите може също да бъдат симптоми на чернодробни проблеми, вижте точката по-горе за чернодробни проблеми.

Възпаление на дебелото черво (колит):

(Чести - може да засегнат до 1 на 10 души)

- диария, която не преминава
- коремна болка
- повишена температура
- кръв в изпражненията

Коремната болка може също да бъде симптом на чернодробни проблеми, вижте точката по-горе относно чернодробни проблеми.

Намален брой на вид бели кръвни клетки (наречени лимфоцити):

Zinbryta може да намали броя на тези бели кръвни клетки, така че ще трябва да правите изследване на кръвта на всеки 3 месеца.

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако получите някакви сериозни нежелани реакции.

Други нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции

(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекции на дихателните пътища, като например кашлица и простуда (назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища)
- повишаване на чернодробните ензими в кръвта (ще се покаже в кръвните изследвания)

Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- грип
- възпалено гърло, тонзилит (фарингит, ларингит)
- хрема (ринит)
- кожни обриви, включително възпалена, раздразнена, сърбяща, суха или лющеща се кожа (дерматит, екзема, псориазис)
- кожна инфекция (фоликулит, акне)
- понижения на броя бели кръвни клетки (ще се установят чрез кръвни изследвания)
- повишения на телесната температура (треска)
- възпалени или подути лимфни възли (лимфаденопатия, лимфаденит)
- диария
- промени в кръвта (анемия), които може да Ви накарат да се чувствате отпаднали

Нечести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 100 души)

- Нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Не се опитвайте сами да лекувате каквито и да било нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като

съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zinbryta

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка/писалка в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Съхранявайте опаковката затворена, докато стане нужда да използвате нова спринцовка/писалка.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
 - Да не се замразява. Изхвърляйте всяко случайно замразено количество Zinbryta.
- При липса на хладилник спринцовките/писалките Zinbryta може да бъдат оставени на стайна температура (до 30°C) в оригиналната опаковка в продължение на максимум 30 дни.
 - Уверете се, че Zinbryta не е бил съхраняван извън хладилник за повече от 30 дни.
 - Ако Zinbryta не е бил съхраняван в хладилник за повече от общо 30 дни или ако не е ясно колко дълго Zinbryta е бил на стайна температура, изхвърлете спринцовката/писалката (вижте точка 7, Инструкции за инжектиране на Zinbryta).
- Не поставяйте Zinbryta обратно в хладилника, след затоплянето на стайна температура.

Допълнителна информация

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че:

- спринцовката/писалката е с пукнатини или счупена.
- разтворът е мътен или в него може да се видят плаващи частици.
- разтворът е с всякакъв друг цвят освен безцветен до бледожълт.
- писалката е изпускана или видимо повредена.

Изхвърляне

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zinbryta

Активното вещество е даклизумаб бета.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 150 mg даклизумаб бета в 1 ml инжекционен разтвор.

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 mg даклизумаб бета в 1 ml инжекционен разтвор.

Другите съставки са натриев сукцинат, янтарна киселина, натриев хлорид, полисорбат 80 и вода за инжекции (вижте точка 2, „Zinbryta съдържа малко количество натрий“).

Как изглежда Zinbryta и какво съдържа опаковката

Zinbryta е безцветна до бледожълта, бистра до опалесцентна течност, която е поставена в спринцовка/писалка.

Видове опаковки: Всяка опаковка съдържа една предварително напълнена стъклена спринцовка/предварително напълнена писалка с прикрепена игла, готова за инжектиране. Налична е и груповата опаковка, съдържаща три опаковки с по една спринцовка/писалка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
☎ +420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
☎ +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
☎ +372 617 7410

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
☎ +36 (1) 899 9883

Malta

Pharma MT limited
☎ +356 213 37008/9

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
☎ +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
☎ +43 1 484 46 13

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 Latvija
☎ +371 678 93561

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

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Инструкции на следващата страница ➔

7. Инструкции за инжектиране на Zinbryta

Как да инжектирате Zinbryta

Прочетете инструкциите, преди да започнете да използвате Zinbryta, и всеки път, когато рецептата Ви бъде изпълнена повторно. Възможно е да има нова информация. Тази информация не замества консултацията с Вашия лекар или медицинска сестра относно заболяването или лечението Ви.

Забележка:

- **Преди да използвате за първи път предварително напълнената спринцовка Zinbryta**, Вашият лекар или медицинска сестра трябва да Ви покаже или да покаже на

Вашия болногледач как да приготвят и използват предварително напълнената спринцовка Zinbryta.

- ▲ **Не** използвайте повече от една предварително напълнена спринцовка месечно.
- Предварително напълнената спринцовка Zinbryta е предназначена за инжектиране на лекарството само под кожата (подкожно).
- **Всяка предварително напълнена спринцовка Zinbryta може да се използва само веднъж. Не** споделяйте предварително напълнената спринцовка Zinbryta с други хора.

Необходими материали за инжектиране на Zinbryta

- Предварително напълнена спринцовка Zinbryta



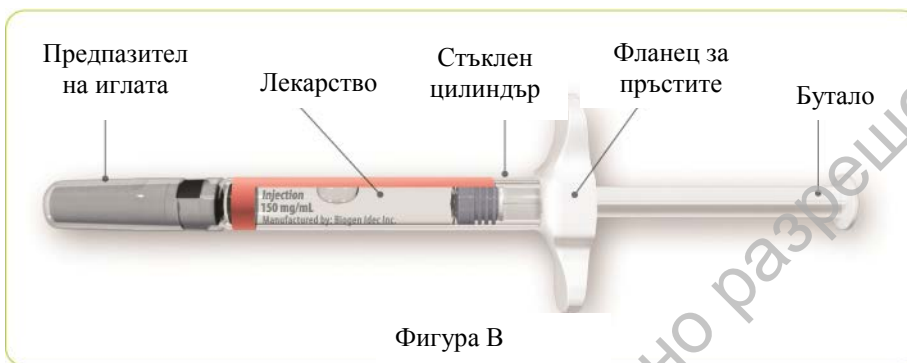
Допълнителни материали, които не са включени в комплекта (вижте Фигура Б):

- тампон със спирт
- марля
- адхезивна превръзка или лепенка

Попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за указания как да изхвърляте използваните спринцовки.



Части на предварително напълнената спринцовка Zinbryta (вижте Фигура В)



Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Подготовка за инжекцията

Забележка:

- **Преди да пригответе Вашата инжекция, извадете спринцовката от хладилника и я оставете да се затопли до стайна температура. Това отнема около 30 минути.**
 - ▲ **Не** използвайте външни източници на топлина, например гореща вода, за затопляне на предварително напълнена спринцовка Zinbryta.
- Фланецът за пръстите ще Ви даде възможност за по-добър захват върху спринцовката и трябва да остане прикрепен.

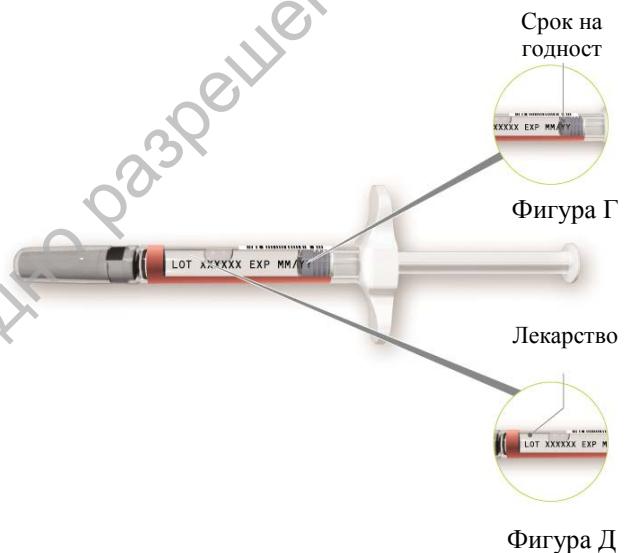
Стъпка 1: Съберете материалите и измийте ръцете си

- Използвайте добре осветена, чиста и равна повърхност за работа, например маса. Съберете всички неща, от които ще имате нужда, за да си поставите или да Ви поставят инжекцията.
- Измийте ръцете си със сапун и вода.

Стъпка 2: Проверете предварително напълнената спринцовка Zinbryta

- Проверете срока на годност на предварително напълнената спринцовка Zinbryta (вижте Фигура Г).
 - ▲ **Не** използвайте предварително напълнена спринцовка Zinbryta с изтекъл срок на годност.

- Проверете дали лекарството Zinbryta е безцветно или бледожълто (вижте Фигура Д).
 - ▲ **Не** използвайте предварително напълнена спринцовка Zinbryta, ако течността е мътна или съдържа плаващи частици.
 - Възможно е да видите въздушни мехурчета в лекарството Zinbryta. Това е нормално и не е нужно въздушните мехурчета да бъдат отстранени преди инжектиране.



Срок на годност



Фигура Г

Лекарство

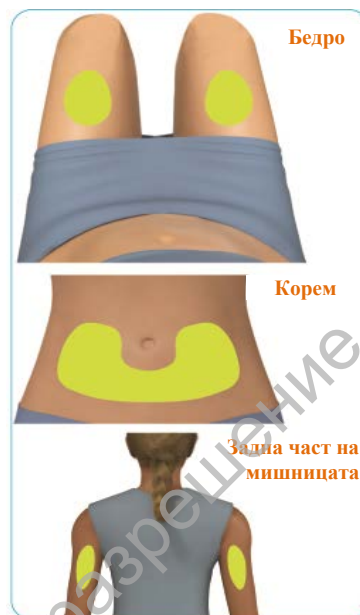


Фигура Д

ПОСТАВЯНЕ НА ИНЖЕКЦИЯТА

Стъпка 3: Изберете и почистете мястото на инжектиране

- Предварително напълнената спринцовка Zinbryta е предназначена за подкожно инжектиране (инжектиране под кожата).
- С предварително напълнената спринцовка Zinbryta трябва да се инжектира в бедрото, корема или задната част на мишницата (вижте Фигура Е).
- ▲ **Не** инжектирайте директно в пъпа.
- ▲ **Не** инжектирайте в област от тялото, където кожата е раздразнена, чувствителна, зачервена, с кръвонасядания, татуирана, инфектирана или с белези.
- Изберете място на инжектиране и избършете кожата с тампон, напоен със спирт.
- Оставете мястото на инжектиране да изсъхне само, преди да инжектирате дозата.
- ▲ **Не** докосвайте и не духайте върху тази област отново, преди да поставите инжекцията.



Фигура Е

Стъпка 4: Рязко свалете предпазителя на иглата

- С едната си ръка дръжте спринцовката за стъкления цилиндър. Уверете се, че тази ръка не натиска флапеца за пръстите. С другата си ръка хванете здраво предпазителя на иглата и го издърпайте от иглата право напред (вижте Фигура Ж).
- ▲ **Внимавайте**, когато свалите предпазителя на иглата, за да избегнете нараняване от иглата.
- ▲ **Не** докосвайте иглата.
- ▲ **Внимание** - не поставяйте обратно предпазителя на предварително напълнената спринцовка Zinbryta. Иглата може да Ви нарани.



Фигура Ж

Стъпка 5: Внимателно захванете мястото на инжектиране

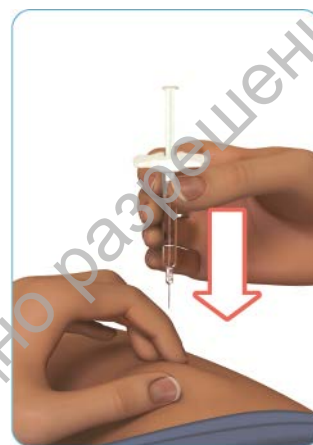
- Внимателно захванете кожата около почистеното място на инжектиране с палеца и показалеца, за да се надигне леко. (Вижте Фигура 3.)



Фигура 3

Стъпка 6: Инжектирайте лекарството

- Дръжте предварително напълнената спринцовка Zinbryta под ъгъл от 45°–90° спрямо мястото на инжектиране (вижте Фигура И). Вкарайте иглата с бързо движение директно в кожната гънка, докато иглата влезе изцяло под кожата. (Вижте Фигура И.)
- След вкарването на иглата пуснете кожата.
- ▲ **Не** издърпвайте буталото обратно.



Фигура И

- Бавно натиснете буталото надолу докрай, докато спринцовката се изпразни. (Вижте Фигура Й.)
- ▲ **Не** отстранявайте предварително напълнената спринцовка Zinbryta от мястото на инжектиране, докато не сте натиснали буталото докрай.



Фигура Й

Стъпка 7: Отстранете предварително напълнената спринцовка от мястото на инжектиране

- Издърпайте иглата по права линия.
(Вижте Фигура К.)
- ▲ **Внимание** - **Не** поставяйте обратно предпазителя на предварително напълнената спринцовка Zinbryta. Иглата може да Ви нарани.
- ▲ **Не** използвайте повторно предварително напълнената спринцовка Zinbryta.



Фигура К

След инжекцията

Стъпка 8: Изхвърляне на предварително напълнената спринцовка Zinbryta

- Консултирайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра относно правилния начин за изхвърляне на използваната спринцовка.

Стъпка 9: Погрижете се за мястото на инжектиране

- При необходимост приложете марля, адхезивна превръзка или лепенка върху мястото на инжектиране.

Общи предупреждения

- ▲ **Не** използвайте повторно предварително напълнена спринцовка Zinbryta.
- ▲ **Не** споделяйте с друг предварително напълнена спринцовка Zinbryta.
- **Съхранявайте предварително напълнената спринцовка Zinbryta и всички лекарства на място, недостъпно за деца.**

Съхранение

- Препоръчителното съхранение представлява контролирано охлаждане при 2°C – 8°C в затворената оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.
- При необходимост Zinbryta може да се съхранява в затворената оригинална опаковка без охлаждане, при температура до 30°C в продължение на максимум 30 дни.
- ▲ **Не** поставяйте предварително напълнената спринцовка Zinbryta обратно в хладилника след затопляне до стайна температура.
- ▲ **Не** замразявайте и не излагайте на високи температури.

7. Инструкции за инжектиране на Zinbryta

Внимание! Не отстранявайте капачката, докато не сте готови да инжектирате.

Прочетете инструкциите, преди да започнете да използвате Zinbryta, и всеки път, когато рецептата Ви бъде изпълнена повторно. Възможно е да има нова информация. Тази информация не замества консултацията с Вашия лекар или медицинска сестра относно заболяването или лечението Ви.

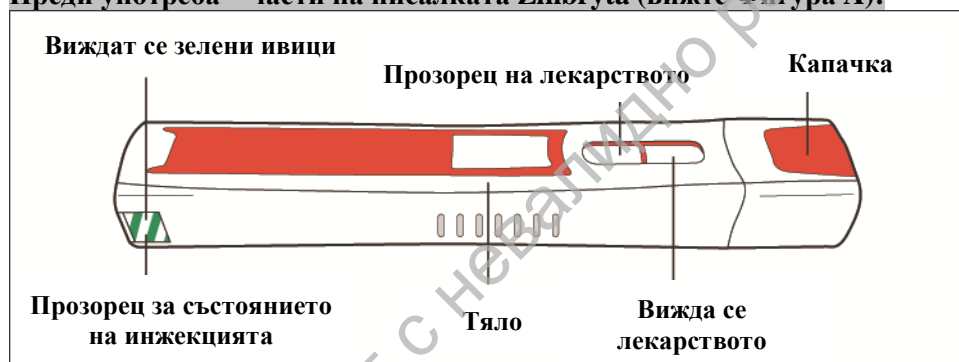
Забележка:

- **Преди да използвате за първи път писалката, Вашият лекар или медицинска сестра трябва да Ви покаже или да покаже на Вашия болногледач как да приготвите и използвате писалката.**
- Писалката е предназначена за използване само под кожата (подкожно).
- Всяка писалка може да се използва само веднъж.
- ▲ **Не споделяйте писалката с други хора, за да избегнете пренасяне на инфекция.**
- ▲ **Не използвайте повече от 1 писалка месечно.**
- ▲ **Не използвайте писалката, ако е изпускана или видимо повредена.**

Необходими материали за инжектиране с писалка Zinbryta:

- 1 писалка Zinbryta от 150 mg (вижте Фигура А)

Преди употреба – части на писалката Zinbryta (вижте Фигура А):



Фигура А

Внимание! Не отстранявайте капачката, докато не сте готови да инжектирате. Ако отстраните капачката, не я поставяйте обратно на писалката. Ако я поставите обратно, писалката може да се заключи.

Допълнителни материали, които не са включени в комплекта (вижте Фигура Б):



Фигура Б

Подготовка за инжекцията

Стъпка 1: Извадете писалката от хладилника

а. Извадете писалката от картонената кутия в хладилника 30 минути преди да поставите инжекцията, за да може да се затопли до стайна температура.

▲ **Не** използвайте външни източници на топлина, например гореща вода, за затопляне на писалката.

Стъпка 2: Съберете материалите и измийте ръцете си

а. Намерете добре осветена, чиста и равна повърхност за работа, например маса, и съберете всички неща, от които ще имате нужда, за да си поставите или да Ви поставят инжекцията.

б. Измийте ръцете си със сапун и вода.

Стъпка 3: Проверете писалката Zinbryta (Фигура В)

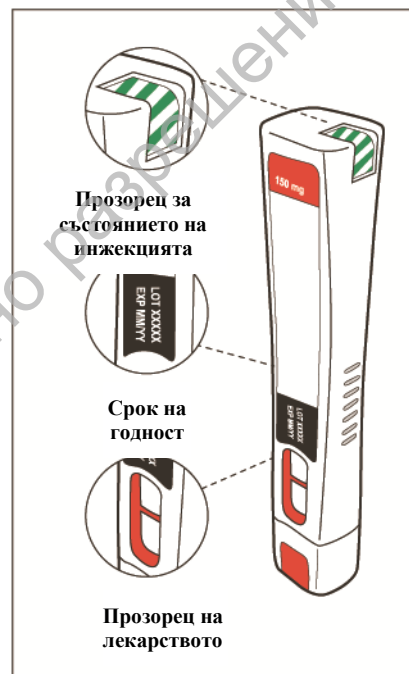
- а. Проверете прозореца за състоянието на инжекцията. Трябва да видите зелени ивици.
- б. Проверете срока на годност.
- в. Проверете прозореца на лекарството и се уверете, че лекарството Zinbryta е безцветно до бледожълто.

▲ **Не** използвайте писалката, ако:

- не виждате зелените ивици в прозореца за състоянието на инжекцията.
- е изтекъл срокът на годност.
- течността е мътна или съдържа плаващи частици.

Забележка: Възможно е да видите въздушни мехурчета в прозореца на лекарството. Това е нормално и няма да повлияе дозата Ви.

▲ **Не** използвайте писалката, ако е изпускана или видимо повредена.



Фигура В

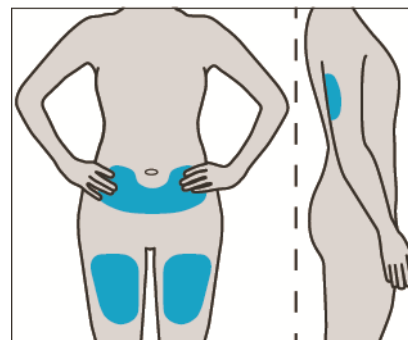
Стъпка 4: Изберете и почистете мястото на инжектиране

- а. Изберете място на инжектиране в бедрото, корема или задната част на мишницата (вижте означените области на Фигура Г).
- Ако някои области са много трудно достъпни, помолете болногледач, който е обучен да Ви помогне.

▲ **Не** инжектирайте в област от тялото, където кожата е раздразнена, зачервена, с кръвонасядания, татуирана, инфектирана или с белези.

▲ **Не** инжектирайте директно в пъпа.

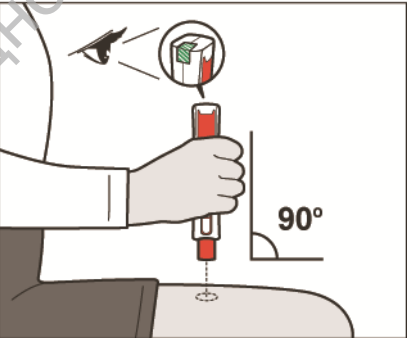
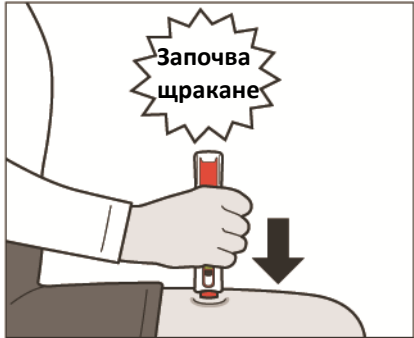
- б. Избършете кожата с тампон, напоен със спирт.



Фигура Г

<p>▲ Забележка: Не докосвайте и не духайте върху тази област, преди да поставите инжекцията.</p> <p>в. Оставете мястото на инжектиране да изсъхне само, преди да инжектирате дозата.</p>	
---	--

Поставяне на инжекцията	
Стъпка 5: Свалете капачката на писалката Zinbryta	
<p>а. Издърпайте капачката на писалката право напред и я оставете настрана (вижте Фигура Д). Сега Вашата писалка е готова за инжектиране.</p> <p>▲ Предупреждение! Не докосвайте, не почиствайте и не намествайте предпазителя на иглата. Иглата може да Ви нарани или писалката да се заключи.</p> <p>▲ Не поставяйте обратно капачката на писалката. Това може да заключи писалката.</p>	 <p style="text-align: center;">Фигура Д</p>

Стъпка 6: Поставете инжекцията	
<p>а. Задръжте писалката над мястото на инжектиране. Уверете се, че виждате зелените ивици в прозореца за състоянието на инжекцията (вижте Фигура Е).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Трябва да държите писалката над мястото на инжектиране под ъгъл от 90°. <p>Забележка: Не опирайте писалката върху мястото на инжектиране, докато не сте готови да инжектирате. Това може случайно да заключи писалката.</p>	 <p style="text-align: center;">Фигура Е</p>
<p>б. Натиснете рязко и задръжте писалката върху мястото на инжектиране. Ще започнете да чувате „щракащи“ звуци. Това Ви показва, че инжекцията се поставя (вижте Фигура Ж).</p>	 <p style="text-align: center;">Фигура Ж</p>

в. Продължете да притискате писалката към мястото на инжектиране, докато щракащите звуци не спрат (вж. Фигура 3).

▲ **Не вдигайте** писалката от мястото на инжектиране, докато не спрат щракащите звуци и не видите зелени отметки в прозореца за състоянието на инжекцията.



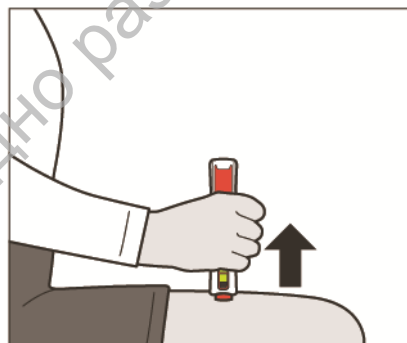
Фигура 3

▲ **Предупреждение! Ако не чуete щракащите звуци или не видите зелените отметки в прозореца за състоянието на инжекцията след опита да инжектирате, писалката може да се е заключила и Вие може да не сте поставили инжекцията си. В такъв случай Вие трябва да се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.**

Стъпка 7: Отстранете писалката Zinbryta от мястото на инжектиране

а. След като „щракащият“ звук спре, вдигнете писалката от мястото на инжектиране. Предпазителят на иглата ще се удължи, за да я покрие, и ще се заключи (вижте Фигура И).

- Ако забележите кръв на мястото на инжектиране, избършете я с марлята и сложете адхезивна превръзка или лепенка.



Фигура И

Стъпка 8: Проверете, за да се уверите, че сте получили пълната доза Zinbryta (вижте Фигура Й).

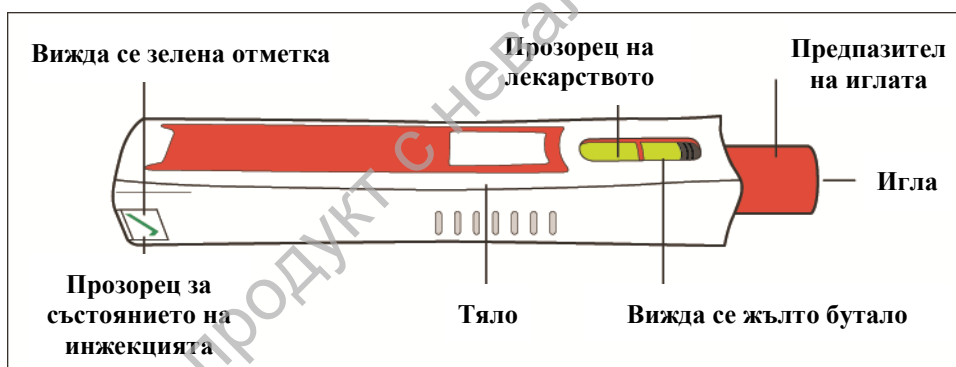
- а. Проверете прозореца за състоянието на инжекцията. Трябва да видите зелени отметки.
- б. Проверете прозореца на лекарството. Трябва да видите жълто бутало.



Фигура Й

След инжекцията

След употреба – частите на Вашата писалка Zinbryta (вижте Фигура К):



Фигура К

Забележка: След като писалката се отстрани от мястото на инжектиране, предпазителят на иглата ще се заключи, за да предпази от нараняване с иглата. **Не поставяйте обратно капачката на писалката.**

Стъпка 9: Изхвърляне на използвани писалки Zinbryta

- Консултирайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра относно правилния начин за изхвърляне на използваната писалка.
- ▲ Не поставяйте обратно капачката на писалката.**

Стъпка 10: Погрижете се за мястото на инжектиране

- При необходимост поставете марля, адхезивна превръзка или лепенка върху мястото на инжектиране.

Съхранение

- Препоръчителното съхранение представлява контролирано охлаждане при 2°C – 8°C в затворената оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.
- При необходимост Zinbryta може да се съхранява в затворената оригинална опаковка без охлаждане, при температура до 30°C в продължение на максимум 30 дни.
- ▲ **Не** поставяйте писалката Zinbryta обратно в хладилника след затопляне до стайна температура.
- ▲ **Не** замразявайте и не излагайте на високи температури.
- **Съхранявайте писалката Zinbryta и всички лекарства на място, недостъпно за деца.**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА
НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за даклизумаб бета, научните заключения на CHMP са, както следва:

Саркоидоза

От клиничните изпитвания се съобщават общо дванадесет случая на саркоидоза, потвърдени от медицинските специалисти. При нито един от тези случаи не се съобщават рискови фактори или алтернативна етиология. Съществува и възможен механизъм на действие за развитието на саркоидоза, поради имуномодулиращите ефекти на даклизумаб бета и участието на даклизумаб бета при възникването на други имуномедиирани събития. Счита се, че е възможна причинно-следствена връзка между употребата на даклизумаб бета и саркоидоза.

Колит

Четири нови сериозни случая на колит, потвърдени от медицинските специалисти са съобщени през този период. Общо 24 случая на колит са съобщени от клиничните изпитвания. Съществува и възможен механизъм на действие за развитието на колит, дължащ се на имуномодулиращите свойства на даклизумаб бета и участието на даклизумаб бета при възникването на други имуномедиирани събития. Възможна е причинно-следствена връзка между употребата на даклизумаб бета и колит. Точка 4.8 от КХП е преразгледана, като са добавени нежеланата реакция саркоидоза с категория по честота „нечести“ и нежеланата реакция колит с категория по честота „чести“.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за даклизумаб бета CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) даклизумаб бета, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.