LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

▼Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zinbryta 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Zinbryta 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 150 mg daklitsumabibeetaa 1 ml:ssa injektionestettä.

Yksi esitäytetty kynä sisältää esitäytetyn ruiskun, joka sisältää 150 mg daklitsumabibeetaa 1 ml:ssa injektionestettä.

Daklitsumabibeeta on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla nisäkässolulinjassa (NS0).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio).

Väritön tai hieman kellertävä, kirkas tai hieman opaalinhohtoinen liuos, jonka pH on 6.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zinbryta on tarkoitettu MS-taudin aaltomaisten muotojen hoitoon aikuispotilaille silloin, kun vaste vähintään kahdella taudinkulkuun vaikuttavalla hoidolla on ollut riittämätön ja hoito muilla taudinkulkuun vaikuttavilla valmisteilla on vasta-aiheista tai ei muuten sovi (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Zinbryta-valmisteen suositeltu annos on 150 mg:n injektio ihon alle kerran kuukaudessa.

Jos annos jää väliin ja unohtumisesta on alle 2 viikkoa, potilasta on neuvottava pistämään unohtunut annos viipymättä ja jatkamaan sitten alkuperäisen kuukausittaisen hoitoaikataulun mukaan.

Jos annos jää väliin ja unohtumisesta on yli 2 viikkoa, potilaan pitää jättää unohtunut annos ottamatta ja odottaa seuraavaa aikataulun mukaista annosta. Hoitoa jatketaan sitten alkuperäisen kuukausittaisen hoitoaikataulun mukaan.

Unohtuneen annoksen korvaamiseksi annetaan vain yksi annos kerrallaan.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Daklitsumabibeetan kliinisissä tutkimuksissa oli vain pieni joukko yli 55-vuotiaita potilaita. Siitä ei ole varmaa tietoa, onko tämän potilasryhmän ja nuorempien potilaiden vasteen välillä eroja.

Munuaisten vajaatoiminta
Daklitsumabibeetan käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty tutkimuksia. Koska erittyminen munuaisten kautta ei ole tärkeä eliminaatioreitti, annoksen muuttamista ei katsota tarpeelliseksi (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Daklitsumabibeetan käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty tutkimuksia. Zinbryta-valmiste on vasta-aiheista potilaille, joilla on olemassa oleva maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat
Zinbryta-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Zinbryta annetaan ihon alle.

On suositeltavaa, että potilaille opastetaan oikea tekniikka injektion pistämiseen itse ihon alle esitäytetyn ruiskun / esitäytetyn kynän avulla. Ihon alle annettavien injektioiden tavallisia antopaikkoja ovat reisi, vatsan alue ja olkavarren takaosa.

Zinbryta-ruiskussa tai -kynässä on neula valmiiksi kiinnitettynä. Esitäytetyt ruiskut / esitäytetyt kynät sisältävät ainoastaan kerta-annoksen, joten ne on hävitettävä käytön jälkeen.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet
Kun Zinbryta on otettu jääkaapista, sen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi (20–30 °C) (noin 30 minuutin ajan) ennen injektion antamista. Zinbryta-valmisteen lämmittämiseen ei saa käyttää ulkoisia lämmönlähteitä, esim. kuumaa vettä.

Lääkevalmistetta ei saa käyttää
- jos ruisku/kynä murtunut tai rikkoutunut
- jos liuos on sameaa tai siinä on näkyviä hiukkasia
- jos liuos on jonkin muun väristä kuin väritöntä tai hieman kellertävää
- jos kynä on pudonnut tai siinä on näkyvä vaurio.

4.3 Vasta-aiheet

Zinbryta on vasta-aiheista potilaille, joilla on aiemmin ollut vaikea-asteinen yliherkkyys (esim. anafylaksia tai anafylaktoideja reaktioita) mille tahansa daklitsumabi n muodolle tai jollekin Zinbryta-valmisteen apuaineelle (ks. kohta 6.1).

Olemassa oleva maksasairaus tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksavaurio
Zinbryta-valmisteen käyttöä on rajoitettu maksavaurioriskin vuoksi (ks. kohta 4.1).
Zinbryta-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt vakavia maksavaurioita, mukaan lukien seerumin transaminaasipitoisuuksien nousua, sekä kuolemaan johtaneita autoimmuunihepatiittitapauksia ja fulminantteja maksan vajaatoimintatapauksia (ks. kohta 4.8). Tapauksia esiintyi pian hoidon aloittamisen jälkeen, toistuvia hoitojaksoja saaneilla potilailla sekä useita kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen.

Seerumin transaminaasipitoisuudet (ALAT ja ASAT) ja bilirubiinin kokonaispitoisuus pitää määrittää ja potilaat on seulottava B- ja C-hepatiitin varalta ennen Zinbryta-hoidon aloittamista. Hoidon aloittamista ei suositella potilaille, joiden ALAT tai ASAT on ≥ 2-kertainen viitevälin ylärajaan nähden, ja se on vasta-aiheista potilaille, joilla on entuudestaan maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Potilaille, joilla positiivisen testituloksen perusteella on B- tai C-hepatiittivirusinfektio, suositellaan B- tai C-hepatiitin hoitoon perehtyneen erikoislääkärin konsultaatiota. Hoidon aloittamista ei suositella potilaille, joilla on aikaisemmin ollut tai joilla parhaillaan on muita samanaikaisia autoimmuunisairauksia kuin MS-tauti.

Potilaan seerumin transaminaasipitoisuuksia ja bilirubiinin kokonaispitoisuuksia on seurattava vähintään kuukausittain mahdollisimman lähellä kutakin lääkkeenantokertaa sekä kliinisen tarpeen mukaan useammin hoidon aikana ja 6 kuukauteen saakka viimeisen Zinbryta-annoksen jälkeen. Hoidon lopettamista suositellaan potilaille, joiden ALAT tai ASAT on >3-kertainen viitevälin ylärajaan nähden bilirubiinitasoista riippumatta.

Potilaille on kerrottava maksavaurion riskistä, säännöllisen seurannan tarpeesta ja potilaita on varoitettava oireista tai löydöksistä, jotka viittaavat maksan toimintahäiriöön. Jos potilaalle kehittyy maksan toimintahäiriöön viittaavia kliinisiä oireita ja löydöksiä (esim. selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, uupumusta, ruokahaluttomuutta tai ikterusta ja/tai virtsan tummuutta), suositellaan seerumin transaminaasipitoisuuksien pikaista määrittämistä, Zinbryta-hoidon lopettamista tarpeen mukaan ja potilaan pikaista lähettämistä hepatologian erikoislääkärin hoitoon.

Hoidon lopettamista on harkittava, jos riittävää vastetta ei saavuteta tai jos potilas ei noudata vaatimuksia liittyen maksan toiminnan säännölliseen seurantaan.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Zinbryta-valmistetta annetaan samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään mahdollisesti olevan maksatoksisia, itsehoitovalmisteet ja rohdosvalmisteet mukaan lukien (ks. kohta 4.5).

Ks. jäljempänä kohdasta ”Ohjeistus” tietoja koulutusmateriaalista ”Lääkärin opas maksaan liittyvien riskien hallintaan” ja potilaskortista, joiden käyttö yhdessä tämän lääkkeen kanssa on suositeltavaa.

Ohjeistus
Jos lääkäri aikoo määrätä potilaalle Zinbryta-valmistetta, hänen on tutustuttava tähän lääkkeeseen liittyvään koulutusmateriaaliin, ”Lääkärin opas maksaan liittyvien riskien hallintaan”.

Lääkärin pitää keskustella potilaan kanssa maksavaurion riskistä ja antaa potilaalle potilaskortti.

Kortissa on tietoa vakavan maksavaurion riskistä ja sen mahdollisista oireista, jotta potilas on tietoinen siitä, milloin hänen on otettava pikaisesti yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen. Kortissa kerrotaan lisäksi maksan toiminnan seurannan tarpeesta ja kuukausittaisten verikokeiden tärkeydestä.

Ihoreaktiot
Zinbryta-valmisteen käytön yhteydessä on havaittu ihoreaktioita, joista osa on ollut vakavia (esim. kesivä ihottuma tai dermatiitti, toksinen ihottuma). Ihoreaktiot paranevat yleensä normaalilla hoidolla, kuten paikallisilla tai systeemisillä steroideilla. Jos potilaalle kehittyy epätarkkarajainen tai

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

tulehduksellinen ihottuma, potilas saattaa olla tarpeen lähettää ihotautilääkärin hoitoon ja lopettaa Zinbryta-hoito (ks. kohta 4.8).

Masennus
Zinbryta-valmistetta pitää antaa varoen potilaille, joilla on tai on aikaisemmin ollut masennustiloja. Zinbryta-hoitoa saavia potilaita pitää neuvoa ilmoittamaan välittömästi hoitavalle lääkärille mahdollisista uusista tai pahenevista masennusoireista ja/tai itsemurha-ajatuksista. Jos potilaalle kehittyy vaikea masennus ja/tai itsemurha-ajatuksia, Zinbryta-hoidon lopettamista pitää harkita (ks. kohta 4.8).

Infektiot
Zinbryta-valmisteen käytön yhteydessä on havaittu infektioita, joista osa on ollut vakavia (esim. keuhkokuume ja keuhkoputkitulehdus). Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, Zinbryta-hoito saattaa olla tarpeen keskeyttää infektion paranemiseen asti.

Zinbryta-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu tuberkuloosi-infektioita. Jos potilas on sairastanut tuberkuloosin tai asuu alueella, jossa tautia esiintyy endeemisesti, hänelle on tehtävä aktiivisen tuberkuloosin seulonta ennen hoidon aloittamista ja häntä on seurattava hoidon aikana.

Jos potilaalla on vaikea aktiivinen infektio, Zinbryta-hoidon aloituksen siirtämistä myöhemmäksi pitää harkita (ks. kohta 4.8).

Zinbryta-valmistetta ei ole tutkittu immuunivajavuusoireyhtymiä sairastavien potilaiden hoidossa.

Autoimmuuni hemolyyttinen anemia
Zinbryta-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu autoimmuunia hemolyyttistä anemiaa, joka parani tavanomaisella hoidolla, kun Zinbryta-hoito lopetettiin.
Jos potilaalle kehittyy autoimmuunin hemolyyttisen anemian merkkejä tai oireita (esim. kalpeus, uupumus, virtsan tummuus, ikterus, hengästyneisyys), on harkittava erikoislääkärille lähettämistä ja Zinbryta-hoidon lopettamista (ks. kohta 4.8).

Ruoansulatuselimistö
Zinbryta-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu paksusuolitulehdusta. Paksusuolitulehdus parani tavanomaisella hoidolla ja Zinbryta-hoidon lopettamisella. Jos potilaalle kehittyy paksusuolitulehduksen oireita (esim. vatsakipua, kuumetta, pitkittynyttä ripulia), potilaan lähettäminen erikoislääkärin hoitoon on suositeltavaa (ks. kohta 4.8).

Lymfopenia
Zinbryta-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa havaittu lymfopenia oli enimmäkseen lievää tai keskivaikeaa ($\geq 500/mm^3$). Zinbryta-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu pitkäkestoista vaikea-asteista lymfopeniaa ($< 500/mm^3$). Varotoimena suositellaan kuitenkin täydellisen verenkuvan seurantaa 3 kuukauden välein.

Progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) riskiä Zinbryta-hoitoon liittyen ei ole todennettu.

Apuaineeseen liittyvät huomiot
Tämä valmiste sisältää 0,14 mmol natriumia annosta kohden. Se on käytännöllisesti katsoen natriumiton, joten potilaat, joiden on rajoitettava natriumin saantia ruokavaliossaan, voivat käyttää sitä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Zinbryta ei oletettavasti metaboloidu maksaentsyymien välityksellä eikä eliminoidu munuaisten kautta. Zinbryta-valmisteen ja MS-taudin oireenmukaisten lääkehoitojen samanaikaisesta käytöstä on vain vähän tietoa.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Maksavaurio
Maksavauriotapauksia on esiintynyt potilailla, jotka ottavat Zinbryta-valmistetta yhdessä muiden maksatoksisten lääkkeiden kanssa, mutta näiden lääkevalmisteiden merkitys on epäselvä. Varovaisuutta suositellaan, kun Zinbryta-valmistetta annettaan samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään mahdollisesti olevan maksatoksisia, itsehoitovalmisteet ja rohdosvalmisteet mukaan lukien (ks. kohta 4.4).

Rokotukset
Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden turvallisuutta Zinbryta-hoidon aikana ei ole tutkittu. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamista hoidon aikana ja 4 kuukauteen sen jälkeen ei suositella.

Kliinisessä tutkimuksessa pitkäaikaista Zinbryta-hoitoa saaneet potilaat (n = 90) saivat asianmukaisen immuunivasteen trivalentista inaktivoidusta kausi-influenssarokotteesta. Kausi-influenssarokotteesta saadun vasteen voimakkuus ja niiden potilaiden osuus, joilla havaittiin serokonversio ja seroprotektio, oli samankaltainen kuin terveillä vapaaehtoisilla. Zinbryta-hoitoa saaville potilaille voidaan antaa rokotteita, jotka eivät sisällä eläviä taudinaiheuttajia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
On vain vähän tietoja Zinbryta-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Zinbryta-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti koituvan riskin.

Imetys
Toksikologiset tiedot imettävistä cynomolgus-apinoista ovat osoittaneet daklitsumabibeetan erittyvän maitoon (tarkemmat tiedot, ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, erittyykö Zinbryta ihmisen rintamaitoon. Vaikka ihmisen IgG erittyy ihmisen rintamaitoon, julkaistut tiedot viittaavat siihen, että rintamaidossa olevia vasta-aineita ei kulkeudu merkittävinä määrinä vastasyntyneen ja imeväisen verenkiertoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Jos nainen haluaa imettää Zinbryta-hoidon aikana, rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt naiselle on otettava huomioon.

Hedelmällisyys
Eläinkokeissa ei havaittu hedelmällisyysindeksillä mitattuna vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Tietoja Zinbryta-valmisteen vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zinbryta-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto
Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (SELECT-tutkimus) 417 potilasta sai Zinbryta-valmistetta (150 mg, n = 208; 300 mg, n = 209; 4 viikon välein) enintään 1 vuoden ajan. Aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa (DECIDE-tutkimus) 919 potilasta sai Zinbryta-valmistetta (150 mg, 4 viikon välein) ja 922 potilasta sai interferonibeeta-1a:ta lihakseen (30 mikrog viikoittain) vähintään 2 vuoden ja enintään 3 vuoden ajan.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Zinbryta-valmistetta saaneilla potilailla yleisimmin raportoidut hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat maksareaktiot, seerumin transaminaasipitoisuuksien suureneminen (5 %) mukaan lukien, ja ihoreaktiot (4 %) (ks. kohta 4.4).

Yleisimmät Zinbryta-valmisteen käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset olivat ihottuma, suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (ALAT), masennus, nasofaryngiitti, ylempien hengitysteiden infektio, influenssa, suunielun kipu ja lymfadenopatia.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisia MedDRA-termejä käyttäen esiintyvyyden ja ilmaantuvuuden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten ilmaantuvuus on ilmaistu seuraavan luokituksen mukaisesti:

- Hyvin yleinen (≥ 1/10)
- Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)
- Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)
- Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)
- Hyvin harvinainen (<1/10 000)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

- Taulukko 1: Zinbryta 150 mg -valmisteen käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	**Haittavaikutus**	**Esiintyvyys**
Infektiot	Ylempien hengitysteiden infektio†	Hyvin yleinen
	Nasofaryngiitti†	Hyvin yleinen
	Keuhkokuume	Yleinen
	Hengitystieinfektio	Yleinen
	Keuhkoputkitulehdus	Yleinen
	Virusinfektio	Yleinen
	Influenssa†	Yleinen
	Kurkunpäätulehdus	Yleinen
	Tonsilliitti†	Yleinen
	Nielutulehdus	Yleinen
	Follikuliitti	Yleinen
	Nuha*	Yleinen
Veri ja imukudos	Lymfadenopatia†	Yleinen
	Lymfadeniitti	Yleinen
	Anemia*	Yleinen
	Autoimmuuni hemolyyttinen anemia	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Sarkoidoosi	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Masennus*	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Suunielun kipu†	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Yleinen
	Paksusuolitulehdus	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Dermatiitti	Yleinen
	Allerginen ihottuma	Yleinen
	Ekseema†	Yleinen
	Psoriaasi	Yleinen
	Seborrooinen ihottuma†	Yleinen
	Ihon hilseily	Yleinen
	Ihottuma*†	Yleinen
	Makulopapulaarinen ihottuma	Yleinen
	Akne†	Yleinen
	Eryteema	Yleinen
	Kutina	Yleinen
	Ihon kuivuminen	Yleinen
	Kesivä ihottuma	Melko harvinainen
	Toksinen ihottuma	Melko harvinainen
	Läiskäekseema	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume*	Yleinen
Maksa ja sappi	Kohonneet transaminaasit	Hyvin yleinen
	Autoimmuunihepatiitti	Melko harvinainen
	Fulminantti hepatiitti	Tuntematon
Tutkimukset	Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa	Hyvin yleinen
	Vähentynyt lymfosyyttimäärä	Yleinen

* ≥ 2 % suurempi esiintyvyys kuin lumevalmisteella

† ≥ 2 % suurempi esiintyvyys kuin interferonibeeta-1a:lla (lihakseen)

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maksavaurio

Zinbryta-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt vakavia maksavaurioita, mukaan lukien kuolemaan johtaneita autoimmuunihepatiittitapauksia ja fulminantteja maksan vajaatoimintatapauksia. Vakavia reaktioita, kuten autoimmuunihepatiittia, hepatiittia ja ikterusta, havaittiin 1,7 %:lla potilaista kliinisissä tutkimuksissa.

Kohonneita seerumin transaminaasipitoisuuksia esiintyi kliinisissä tutkimuksissa milloin tahansa hoidon aikana ja 6 kuukauteen asti viimeisen Zinbryta-annoksen jälkeen. Useimmilla potilailla pitoisuuden kohoaminen oli lievää, alle tai enintään 3-kertaista viitevälin ylärajaan (ULN) nähden, ja korjaantui spontaanisti. ALAT- tai ASAT-pitoisuuksien kohoamista raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa useammin Zinbryta-hoitoa saaneiden ryhmässä kuin lumehoitoa tai interferonibeeta-1a:ta (lihakseen) saaneiden ryhmässä. Lääkkeen käyttö lopetettiin siihen liittyneen maksavaurion vuoksi 5 %:lla Zinbryta-hoitoa saaneista potilaista ja 4 %:lla interferonibeeta-1a:ta (lihakseen) saaneista potilaista.

Taulukko 2. Kliinisissä tutkimuksissa havaitut ALAT- tai ASAT-huippupitoisuuksien kohoamisen kumulatiiviset ilmaantuvuudet (laboratoriotietoihin perustuen)

	Daklitsumabi 150 mg (n = 1943)	Interferonibeeta-1a (n = 922)	Lumevalmiste (n = 204)
Kokonaisaltistus (potilasvuotta)	7011	1884	210
≥ 3 x ULN	13,6 %	8,5 %	3,4 %
> 5 x ULN	9,0 %	3,4 %	0,5 %
> 10 x ULN	4,3 %	1,3 %	0,0 %
> 20 x ULN	1,4 %	0,4 %	0,0 %
ASAT tai ALAT ≥ 3 x ULN JA kokonaisbilirubiini ≥ x 2 ULN	0,77 %	0,1 %	0,5 %

Ihoreaktiot
Zinbryta lisäsi kliinisissä tutkimuksissa ihoreaktioiden ilmaantuvuutta (18 % vs. 13 % [lumevalmiste]; 37 % vs. 19 % [interferonibeeta-1a (lihakseen annettuna]]) ja vakavien ihoreaktioiden ilmaantuvuutta (< 1 % vs. 0 % [lumevalmiste]; 2 % vs. < 1 % [interferonibeeta-1a [lihakseen]]) verrattuna lumevalmisteeseen ja interferonibeeta-1a:han (lihakseen).

Yleisimmät ihoreaktiot olivat ihottuma, dermatiitti ja ekseema. Ihoreaktiot olivat vaikeusasteeltaan useimmiten lieviä tai keskivaikeita. Ihoreaktioiden takia lääkkeen lopettaneiden osuus Zinbryta-hoitoa saaneiden ryhmässä oli 4 %.

Masennus
Zinbryta lisäsi kliinisessä tutkimuksessa masennuksen ilmaantuvuutta (5 % vs. 1 % [lumevalmiste]; 8 % vs. 6 % [interferonibeeta-1a [lihakseen]]); vakavien masennusreaktioiden esiintyvyys Zinbryta-valmisteen käytön yhteydessä oli < 1 %.

Infektiot
Zinbryta lisäsi kliinisissä tutkimuksissa infektioiden ilmaantuvuutta (50 % vs. 44 % [lumevalmiste]; 65 % vs. 57 % [interferonibeeta-1a [lihakseen]]) ja vakavien infektioiden ilmaantuvuutta (3 % vs. 0 % [lumevalmiste]; 4 % vs. 2 % [interferonibeeta-1a [lihakseen]]) verrattuna lumevalmisteeseen ja interferonibeeta-1a:han (lihakseen). Yleisimmät infektiotyypit olivat ylempien hengitysteiden infektiot ja virusinfektiot. Infektion keston mediaani oli samankaltainen hoitoryhmien kesken. Infektioiden ja

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

vakavien infektioiden esiintyvyys ei lisääntynyt ajan myötä. Suurin osa infektiopotilaista jatkoi Zinbryta-hoitoa. Infektioiden takia Zinbryta-hoidon lopettaneiden osuus oli < 1 %.

Autoimmuuni hemolyyttinen anemia
Autoimmuunia hemolyyttistä anemiaa raportoitiin < 1 %:lla Zinbryta-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneista potilaista.

Ruoansulatuselimistö
Zinbryta-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla raportoitiin vakavan paksusuolitulehduksen ilmaantuvuuden lisääntymistä (< 1 %).

Lymfadenopatia
Zinbryta lisäsi kliinisissä tutkimuksissa lymfadenopatian ilmaantuvuutta, ja lymfadenopatiaa ilmaantui milloin tahansa hoitojakson aikana. Zinbryta-hoidon lymfadenopatian takia lopettaneiden osuus oli < 1 %. Suurin osa lymfadenopatiapotilaista jatkoi Zinbryta-hoitoa, ja suurin osa tapauksista parani 3 kuukauden sisällä.

Immunogeenisuus
Potilailta tutkittiin DECIDE-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) lääkevasta-aineet (daklitsumabibeeta) viikolla 4 ja sen jälkeen noin 3 kuukauden välein. Hoidosta aiheutuneita lääkevasta-aineita havaittiin 19 %:lla (175/913) ja neutraloivia vasta-aineita 8 %:lla (71/913) tutkimuspotilaista. Suurin osa hoidosta aiheutuneista lääkevasta-ainevasteista oli ohimeneviä (12 % [110/913]) ja pienempi osa (7 % [65/913]) jäi pysyväksi. Suurin osa tutkimuspotilaille hoidosta aiheutuneista neutraloivien vasta-aineiden vasteista oli ohimeneviä (6 % [56/913]), ja 2 %:lla potilaista (15/913) vasteet olivat pysyviä. Hoidosta aiheutuneiden lääkevasta-aineiden ja neutraloivien vasta-aineiden vasteet ilmenivät pääasiassa ensimmäisen hoitovuoden aikana ja niiden esiintyvyys väheni Zinbryta-hoidon jatkuessa.

Potilailla, joilla oli neutraloivia vasta-aineita, daklitsumabibeetan puhdistuma lisääntyi keskimäärin 19 % (ks. kohta 5.2). Lääkevasta-aineiden tai neutraloivien vasta-aineiden kehittymisen ja daklitsumabibeetan kliinisen vasteen, haittavaikutusten tai farmakodynaamisen profiilin välillä ei havaittu selkeää yhteyttä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V ilmoitetun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemuksia yliannostuksesta on raportoitu vain vähän. Ihon alle annettujen yli 300 mg:n ja laskimoon annettujen yli 400 mg:n annosten turvallisuutta ei ole tutkittu. Valmiste siedettiin näihin annoksiin asti hyvin eikä näyttöä akuutista toksisuudesta ole. Tätä suuremmista annoksista mahdollisesti aiheutuvien haittavaikutusten oletetaan olevan yhdenmukaisia MS-potilaita koskevan daklitsumabibeetan turvallisuusprofiilin kanssa.

Hoito
Yliannostustapauksessa potilas saattaa tarvita lääkärinhoitoa ja asianmukaista tukihoitoa.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, interleukiinin estäjät, ATC-koodi: L04AC01

Vaikutusmekanismi

Daklitsumabibeeta on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka sitoutuu CD25-proteiiniin (IL-2Rα). Se estää IL2:n sitoutumista CD25-proteiiniin. Daklitsumabibeeta muuntaa IL-2:n signaalinvälitystä estämällä CD25-riippuvaisen, suuren affiniteetin IL-2-reseptorin signaalinvälitystä, jolloin kohtalaisen affiniteetin IL-2-reseptorin kautta tapahtuvaan signaalinvälitykseen on käytettävissä suurempia määriä IL-2:ta. IL-2-reitin muuntuminen saattaa liittyä daklitsumabibeetan terapeuttisiin vaikutuksiin MS-taudissa. Tärkeimmät siihen liittyvät vaikutukset ovat mm. aktivoituneen T-soluvasteen selektiivinen antagonismi ja immuunitoimintoja säätelevien luonnollisten $CD56^{bright}$-tappajasolujen (NK-solujen) lisääntyminen, minkä on osoitettu vähentävän aktivoituneita T-soluja selektiivisesti. Daklitsumabibeetan tällaisten immuniteettia muuntavien vaikutusten uskotaan yhdessä vähentävän MS-tautiin liittyviä keskushermoston häiriöitä ja siten vähentävän pahenemisvaiheiden esiintymistä ja toimintakyvyn heikkenemistä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Zinbryta-valmisteen (150 mg ihon alle 4 viikon välein) farmakodynaamiset vaikutukset olivat kliinisissä tutkimuksissa yhdenmukaisia IL-2:n signaalinvälityksen muuntumisen kanssa, minkä osoitti kiertävien T-solujen CD-25-kohdereseptorien nopea ja pysyvä saturaatio ja seerumin IL-2-pitoisuuden pysyvä suureneminen noin kaksinkertaiseksi. Kahden viikon kuluessa ensimmäisen annoksen antamisesta havaittiin lisäksi $CD56^{bright}$-NK-solujen lisääntymistä ja säätelijä-T-solujen ($CD4^{+}CD127^{low}FoxP3^{+}$-T-solujen) vähenemistä. Hoitovaiheessa $CD56^{bright}$-NK-solujen määrä viisinkertaistui pitkäksi aikaa lähtötilanteeseen nähden, ja säätelijä-T-solujen määrä pieneni noin 60 %. Niiden määrät palasivat lähtötasolle noin 20–24 viikon kuluttua viimeisestä annoksesta. Tärkeimpien immuunisolujen (T-, B- ja NK-solut) keskimääräiset solumäärät pysyivät normaalirajoissa Zinbryta-hoidon aikana; lymfosyyttien sekä T- ja B-solujen kokonaismäärät pienenivät keskimäärin ≤ 10 % lähtötilanteesta ensimmäisen hoitovuoden aikana. Lymfosyyttien kokonaismäärä palasi lähtötasolle noin 8–12 viikon kuluttua viimeisen Zinbryta-annoksen (150 mg) antamisesta. Lymfosyyttien kokonaismäärä oli $< 0{,}8 \times 10^{9}$ solua/l (yleisen haittavaikutusluokituksen [CTCAE] aste 2; vähintään yksi mittaustulos) SELECT-tutkimuksessa 4 %:lla lumehoitoa saaneista ja 5 %:lla Zinbryta-hoitoa saaneista potilaista ja DECIDE-tutkimuksessa 9 %:lla interferonibeeta-1a:ta (lihakseen) saaneista ja 8 %:lla Zinbryta-hoitoa saaneista potilaista. NK-solujen kokonaismäärä lisääntyi $CD56^{bright}$-NK-solujen muutoksen seurauksena noin 1,5-kertaiseksi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Zinbryta-valmisteen teho aaltomaista MS-tautia sairastavien potilaiden hoidossa osoitettiin kahdessa tutkimuksessa (SELECT- ja DECIDE-tutkimukset). SELECT-tutkimus oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus, jossa Zinbryta-valmistetta 150 mg (n = 208) tai 300 mg (n = 209) verrattiin lumevalmisteeseen (n = 204). Valmisteita annettiin 4 viikon välein 52 viikon ajan. DECIDE-tutkimus oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloitu tutkimus, jossa Zinbryta-valmistetta (150 mg 4 viikon välein) (n = 919) verrattiin interferonibeeta-1a:han (30 mg lihakseen viikoittain) (n = 922) vähintään kahden ja enintään kolmen vuoden ajan (96–144 viikkoa). Taulukossa 3 on esitetty tutkimusasetelma ja tiedot potilaista lähtötilanteessa.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Taulukko 3: SELECT- ja DECIDE-tutkimusten tutkimusasetelma ja tiedot potilaista lähtötilanteessa

Tutkimuksen nimi	**SELECT**	**DECIDE**
Tutkimusasetelma		
Hoito	52 viikkoa	96–144 viikkoa
Esitiedot	Potilailla aaltomainen MS-tauti, vähintään 1 pahenemisvaihe (kliininen ja/tai magneettikuvauksessa todettu) satunnaistamista edeltävänä vuonna ja EDSS-pisteet 0–5,0. DECIDE-tutkimuksessa edellytettiin vähintään kahta pahenemisvaihetta (joista yksi kliininen pahenemisvaihe) edellisten 3 vuoden aikana.	
Tiedot potilaista lähtötilanteessa		
Keskimääräinen ikä (vuotta)	35,7	36,3
Taudin keskimääräinen kesto (vuotta)	4,1	4,2
Pahenemisvaiheiden keskimääräinen lukumäärä tutkimusta edeltävien 12 kuukauden aikana	1,4	1,6
EDSS-pisteiden mediaani	2,5	2,0
Niiden tutkittavien prosenttiosuus, joiden EDSS ≥ 3,5	36 %	30 %
Niiden tutkittavien prosenttiosuus, joilla ≥ 1 Gd-tehosteinen leesio (keskiarvo)	44 % (1,8)	46 % (2,1)
Niiden tutkittavien prosenttiosuus, joilla ≥ 2 pahenemisvaihetta tutkimusta edeltävänä vuonna	31 %	46 %
Niiden tutkittavien prosenttiosuus, jotka saaneet aiemmin taudinkulkuun vaikuttavaa hoitoa (%)	20 %	41 %

SELECT-tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 4. Zinbryta-hoito (150 mg) 4 viikon välein vähensi merkittävästi pahenemisvaiheiden vuotuista määrää ja pahenemisvaiheiden riskiä lumevalmisteeseen verrattuna. Zinbryta-hoitoa saaneilla potilailla ilmeni lisäksi tilastollisesti merkitsevä vaikutus 24 viikon kohdalla vahvistettuun toimintakyvyn heikkenemiseen riskisuhteen ollessa 0,24 [95 %:n luottamusväli: 0,09; 0,63]. 300 mg:n annos ei tuonut lisähyötyä 150 mg:n annokseen nähden.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Taulukko 4: SELECT-tutkimuksen kliiniset ja magneettikuvaustulokset (viikolla 52)

	Lumevalmiste	**Zinbryta 150 mg**	**p-arvo**
Kliiniset päätetapahtumat			
Potilaiden lukumäärä	196	201	
Pahenemisvaiheiden vuotuinen määrä	0,458	0,211	
Määrien suhde (95 %:n luottamusväli)		0,461 (0,318; 0,668)	p < 0,0001
Niiden tutkittavien prosenttiosuus, joilla ei esiintynyt pahenemisvaiheita	64 %	81 %	
Riskisuhde* (95 %:n luottamusväli)		0,45 (0,30; 0,67)	p < 0,0001
Niiden tutkittavien prosenttiosuus, joiden toimintakyvyn vahvistettiin heikentyneen viikolla 24	11 %	2,6 %	
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)		0,24 (0,09; 0,63)	p = 0,0037
Niiden tutkittavien prosenttiosuus, joiden toimintakyvyn vahvistettiin heikentyneen viikolla 12	13 %	6 %	
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)		0,43 (0,21; 0,88)	p = 0,0211
MSIS-29-pisteytyksen fyysisen osion pistemäärän keskimääräinen muutos	3,0 pisteen huononeminen	1,0 pisteen paraneminen	p = 0,0008
Magneettikuvauksen päätetapahtumat			
Uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-hyperintensiivisten leesioiden keskimääräinen lukumäärä	8,13	2,4	
Leesioiden keskimääräinen suhde (95 %:n luottamusväli)		0,30 (0,22; 0,40)	p < 0,0001
Uusien Gd-tehosteisten T1-leesioiden keskimääräinen lukumäärä viikoilla 8–24 (kuukausittaisissa magneettikuvissa)	4,79	1,46	
Leesioiden keskimääräinen suhde (95 %:n luottamusväli)		0,31 (0,20; 0,48)	p < 0,0001

*Pahenemisvaiheiden riskisuhde

[#]MRI-analyyseissä käytettiin kunkin päätetapahtuman arvioitavissa ollutta tietuetta; Gd-tehosteinen T1-leesio: MRI-intensiivinen potilasjoukko

DECIDE-tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 5 ja kuvissa 1–2. Zinbryta vähensi merkittävästi pahenemisvaiheiden vuotuista määrää ja pahenemisvaiheiden riskiä verrattuna interferonibeeta-1a:ta (lihakseen) saaneisiin potilaisiin. Zinbryta-hoitoa saaneilla potilailla ilmeni lisäksi tilastollisesti merkitsevä vaikutus 24 viikon kohdalla vahvistettuun toimintakyvyn heikkenemiseen riskisuhteen ollessa 0,73 [95 %:n luottamusväli: 0,55; 0,98].Viikolla 96 Zinbryta-valmisteen osoitettiin vähentävän tilastollisesti merkitsevästi uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-hyperintensiivisten leesioiden

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

lukumäärää, uusien Gd-tehosteisten T1-leesioiden lukumäärää ja uusien T1-hypointensiivisten leesioiden keskimääräistä lukumäärää. Zinbryta vähensi lisäksi kliinisesti merkityksellisesti potilaan raportoimaa MS-taudin fyysisen vaikutuksen pahenemista (≥ 7,5 pisteen paheneminen MSIS-29-pisteytyksen fyysisen osion pistemäärässä lähtötilanteesta viikkoon 96) verrattuna interferonibeeta-1a:han (lihakseen).

Taulukko 5: DECIDE-tutkimuksen kliiniset ja magneettikuvaustulokset (viikoilla 96–144) *(Arvot viittaavat viikon 96 tuloksiin, ellei muutoin ilmoiteta.)*

	Interferoni-beeta-1a (lihakseen) 30 mikrog	**Zinbryta 150 mg**	**p-arvo**
Kliiniset päätetapahtumat			
Potilaiden lukumäärä	922	919	
Pahenemisvaiheiden vuotuinen määrä* Määrien suhde* (95 %:n luottamusväli)	0,393	0,216 0,550 (0,469; 0,645)	 p < 0,0001
Niiden tutkittavien prosenttiosuus, joilla ei esiintynyt pahenemisvaiheita Riskisuhde#* (95 %:n luottamusväli)	59 %	73 % 0,59 (0,50; 0,69)	 p < 0,0001
Niiden tutkittavien prosenttiosuus, joiden toimintakyvyn vahvistettiin heikentyneen viikolla 24 Riskisuhde* (95 %:n luottamusväli)	12 %	9 % 0,73 (0,55; 0,98)	 p = 0,03
Niiden tutkittavien prosenttiosuus, joiden toimintakyvyn vahvistettiin heikentyneen viikolla 12 Riskisuhde* (95 %:n luottamusväli)	14 %	12 % 0,84 (0,66; 1,07)	 p = 0,16
Niiden tutkittavien prosenttiosuus, joilla kliinisesti merkityksellinen heikkeneminen MSIS-29-pisteytyksen fyysisen osion pistemäärässä (≥ 7,5 pistettä) Kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli)	23 %	19 % 0,76 (0,60; 0,95)	 p = 0,018
Magneettikuvauksen päätetapahtumat	†		
Uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-hyperintensiivisten leesioiden keskimääräinen lukumäärä Leesioiden keskimääräinen suhde (95 %:n luottamusväli)	9,44	4,31 0,46 (0,39; 0,53)	 p < 0,0001

Lääkeainisteella ei ole enää myyntilupaa

Uusien Gd-tehosteisten T1-leesioiden keskimääräinen lukumäärä Kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli)	1,0	0,4 0,25 (0,20; 0,32)	 p < 0,0001
Uusien T1-hypointensiivisten leesioiden keskimääräinen lukumäärä Leesioiden keskimääräinen suhde (95 %:n luottamusväli)	4,43	2,13 0,48 (0,42; 0,55)	 p < 0,0001

* Määrät ja riskin vähenemiset / päätetapahtumat on laskettu hoitojakson ajalta viikkoon 144 asti.
# Pahenemisvaiheiden riskin riskisuhde.
† Kunkin MRI-päätetapahtuman arvioitavissa olleen tietueen MRI-analyysit.

SELECT- ja DECIDE-tutkimusten osajoukkoanalyysit osoittivat Zinbryta-valmisteen yhdenmukaisen vaikutuksen lumevalmisteeseen ja interferonibeeta-1a:han (lihakseen) verrattuna demografisten tietojen ja MS-taudin ominaispiirteiden mukaan määritetyissä osajoukoissa. DECIDE-tutkimuksen osajoukkoanalyysissä pahenemisvaiheiden vuotuisessa määrässä ja uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-hyperintensiivisten leesioiden määrässä todettiin tilastollisesti merkitsevä väheneminen interferonibeeta-1a:han (lihakseen) verrattuna kaikissa osajoukoissa (sukupuoli, ikä, aiempi MS-taudin taudinkulkua muuttava hoito ja taudin aktiivisuustasot).

Vaikka vaikutus toimintakyvyn heikkenemiseen havaittiin pääasiassa potilailla, joiden lähtötilanteen EDSS-pisteet olivat < 3,5, näyttöä tehosta havaittiin potilailla, joilla oli aaltomainen sekundaarisesti progressiivinen MS (SPMS). Potilaiksi, joilla oli aaltomainen sekundaarisesti progressiivinen MS, määriteltiin ne, joiden lähtötilanteen EDSS-pisteet olivat ≥ 3,5 ja joilla oli vähintään yksi seuraavasta kolmesta tuloksesta: EDSS-pisteiden vahvistettu heikkeneminen viikolla 24 tai kävelynopeustestin (Timed 25-foot Walk, T25FW) tuloksen huonontuminen ≥ 20 % tai käden toimintaa osoittavan testin (9-Hole Peg Test, 9-HPT) tuloksen huonontuminen ≥ 20 %.

Teho erittäin aktiivista tautia sairastavien hoidossa

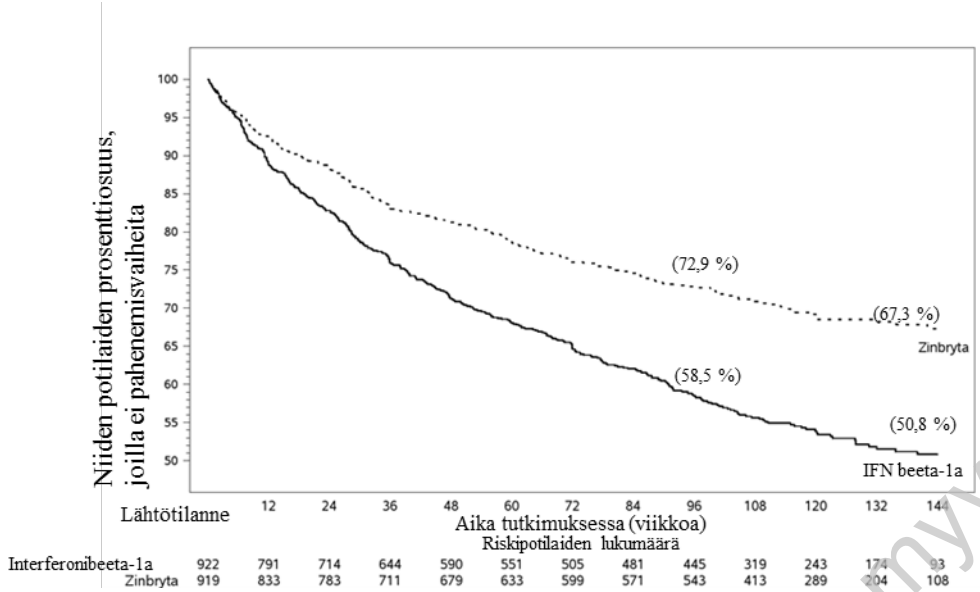
Erittäin aktiivinen tauti määriteltiin seuraavasti:

- potilaat, joilla vähintään 2 pahenemisvaihetta vuoden aikana ja vähintään 1 Gd-tehosteinen leesio aivojen magneettikuvassa tai
- potilaat, joilla aiemmin asianmukaisesti kokonaan annettu taudinkulkua muuttavan lääkkeen hoitojakso (vähintään 1 vuosi) ei ollut saanut aikaan hoitovastetta, joilla oli ollut vähintään yksi hoidonaikainen pahenemisvaihe edeltävän vuoden aikana ja vähintään yhdeksän T2-hyperintensiivistä leesiota kallon magneettikuvassa tai vähintään yksi Gd-tehosteinen leesio, tai potilaan pahenemisvaiheiden määrä edeltävänä vuonna oli ollut ennallaan tai suurentunut verrattuna kahteen edelliseen vuoteen.

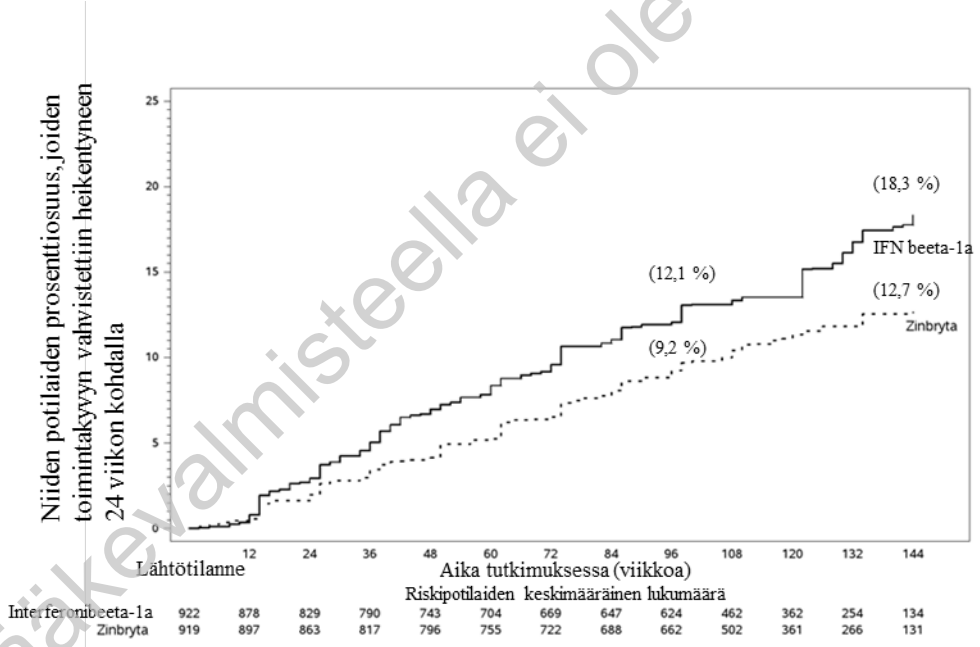
DECIDE-tutkimuksen kliiniset tiedot osoittivat hoitovaikutusten olevan yhdenmukaisia erittäin aktiivista tautia sairastavien osajoukossa. Interferonibeeta-1a:han (lihakseen) verrattuna (n = 440) Zinbryta-valmiste (n = 404) vähensi pahenemisvaiheiden vuosittaista määrää (määrien suhde 0,52 [95 %:n luottamusväli: 0,42; 0,64], p < 0,0001), uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-hyperintensiivisten leesioiden määrää (leesioiden keskimääräinen suhde 0,46 [95 %:n luottamusväli: 0,37, 0,57], p < 0,0001) ja 24 viikon kohdalla vahvistettua toimintakyvyn heikkenemistä (riskisuhde 0,60 [95 %:n luottamusväli: 0,40; 0,89], p = 0,012).

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Kuva 1: Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla ei esiintynyt pahenemisvaiheita (DECIDE-tutkimus)



Kuva 2: Niiden potilaiden osuus, joiden toimintakyvyn vahvistettiin viikolla 24 heikentyneen (DECIDE-tutkimus)



Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Zinbryta-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän MS-taudin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Daklitsumabibeetan farmakokinetiikkaa voidaan kuvata parhaiten kaksitilamallilla, jossa on ensimmäisen asteen imeytyminen ja eliminaatio.

Imeytyminen
Daklitsumabibeetan ihon alle antamisen jälkeen ajan mediaani huippupitoisuuden (T_{max}) saavuttamiseen seerumissa oli 5–7 vuorokautta. Ihon alle annetun daklitsumabibeetan (150 mg) absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli tutkimusten välisen ihonalaisen ja laskimonsisäisen annostelun populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella noin 90 %.

Jakautuminen
Kun daklitsumabibeetaa (150 mg) annettiin ihon alle 4 viikon välein, daklitsumabibeetan vakaan tilan pitoisuudet seerumissa saavutettiin neljänteen annokseen mennessä, ja daklitsumabibeetan kumulaatio oli 2,5-kertainen verrattuna kerta-annokseen. Daklitsumabibeetan vakaan tilan keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) seerumissa oli noin 30 mikrog/ml, minimipitoisuus (C_{min}) seerumissa oli noin 15 mikrog/ml ja seerumin pitoisuus–aika-käyrän alle jäävä alue annosvälin aikana (AUC_{tau}) oli noin 640 vrk*mikrog/ml, ja potilaiden välinen vaihtelu (% CV) oli noin 40 %.

Daklitsumabibeetan vakaan tilan jakautumistilavuus on potilaalla, jonka paino on 68 kg (tutkittujen arvioitu mediaanipaino) on tutkimusten välisen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 6,34 l. Pieni jakautumistilavuus osoittaa, että daklitsumabibeeta rajoittuu ensisijaisesti verisuoni- ja soluvälitilaan.

Biotransformaatio
Daklitsumabibeetan tarkkaa metaboliareittiä ei ole selvitetty. Koska daklitsumabibeeta on monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, se oletettavasti kataboloituu peptideiksi ja aminohapoiksi samalla tavoin kuin endogeeninen IgG. Daklitsumabibeeta ei oletettavasti metaboloidu maksaentsyymien, kuten CYP-isoentsyymien, välityksellä (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio
Koska daklitsumabibeeta on monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, se ei oletettavasti eliminoidu munuaisten kautta.

Tutkimusten välisen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella daklitsumabibeetan puhdistuma on 0,212 l/vrk ja sen terminaalinen puoliintumisaika on noin 21 vuorokautta. Jos potilaalle kehittyi neutraloivia vasta-aineita, daklitsumabibeetan puhdistuma oli keskimäärin 19 % suurempi (ks. kohta 4.8 Immunogeenisuus).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus
Tutkimusten välinen populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti yhdenmukaisesti yksittäisten tutkimusten tulosten kanssa, että daklitsumabibeeta-altistus oli ihon alle annettujen 50–100 mg:n annosten yhteydessä suurempi kuin suhteessa annokseen ja ihon alle annettujen 100–300 mg:n annosten yhteydessä verrannollinen annokseen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet
Kun MS-potilaille annettiin daklitsumabibeeta-annoksia 150 mg ja 300 mg ihon alle 4 viikon välein, daklitsumabibeeta-altistuksen ja tutkittujen kliinisten tehon päätetapahtumien (pahenemisvaiheiden vuotuinen määrä, T2-leesiot ja Gd-tehosteiset leesiot) tai turvallisuutta koskevien päätetapahtumien (vakavat infektiot, keskivaikeat tai vaikeat ihon haittavaikutukset ja ASAT/ALAT > 5-kertainen viitevälin ylärajaan nähden) välillä ei havaittu selvää suhdetta.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta
Daklitsumabibeetan farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Daklitsumabibeeta ei oletettavasti eliminoidu munuaisten kautta eikä metaboloidu maksaentsyymien välityksellä (ks. kohta 4.2).

Paino
Painon osuus daklitsumabibeetan puhdistuman vaihtelussa potilaiden välillä on tutkimusten välisen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella alle 40 %. Kliinisessä tehossa tai turvallisuudessa ei havaittu DECIDE-tutkimuksen painokvartiilien mukaisissa MS-potilaiden osajoukoissa merkityksellisiä eroja.

Ikä ja sukupuoli
Ikä (vaihteluväli: 18–66 vuotta; n = 1 670) tai sukupuoli (n = 567 miestä ja 1 103 naista) ei tutkimusten välisen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella vaikuttanut daklitsumabibeetan farmakokinetiikkaan.

Rotu
Japanilaisten ja kaukaasialaisten terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden välillä ei havaittu farmakokineettisiä eroja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset turvallisuustutkimukset tehtiin cynomolgus-apinoilla, koska daklitsumabibeeta on lajispesifinen ja sitoutuu vain ihmisen tai kädellisten CD25-proteiiniin.

Karsinogeneesi
Daklitsumabibeetalla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Kahdessa apinoilla tehdyssä 9 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa ei havaittu preneoplastista tai neoplastista kudosta.

Mutageneesi
Geenitoksisuustutkimuksia ei ole tehty.

Lisääntymistoksisuus
Daklitsumabibeeta ei vaikuttanut cynomolgus-apinanaaraiden ja -urosten lisääntymiskykyyn (naaraiden AUC oli enintään 85 kertaa suurempi ja urosten 100 kertaa suurempi kuin altistus kliinisellä annoksella). Vaikutusta sikiön kehitykseen ei ollut eikä näyttöä teratogeenisuudesta. Daklitsumabibeeta ei vaikuttanut jälkeläisten peri- ja postnataalikehitykseen syntymästä 6 kuukauteen asti. Näiden tutkimusten altistukset (AUC) olivat 55–140 kertaa suurempia kuin kliinisellä annoksella havaitut altistukset. Daklitsumabibeetaa havaittiin 11 apinan maidossa kaikkiaan 14 imettävästä apinasta; pitoisuudet olivat alle 0,122 % emon seerumin pitoisuuksista eikä jälkeläisiin kohdistuvia haittavaikutuksia havaittu.

Toksikologia
Daklitsumabibeetaa annettiin kahdessa cynomolgus-apinoilla tehdyssä 9 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa ihon alle 10–200 mg/kg kahdesti viikossa.
Daklitsumabibeetan pitkäaikainen käyttö lisäsi kaikilla annoksilla iholöydösten ilmaantuvuutta (verrokkieläimiin verrattuna). Nämä löydökset (kuivat, punaiset, koholla olevat, laikukkaat ihoalueet verrokkieläimiin verrattuna, jotka sopivat mikroskooppisesti akantoosiin/hyperkeratoosiin ja subakuuttiin krooniseen tulehdukseen) olivat pääasiassa lieviä tai keskivaikeita, ja yksi tapaus arvioitiin vaikea-asteiseksi.

Apinoiden aivoissa ja selkäytimessä havaittiin yli taustatason olevien mikroglia-aggregaattien ilmaantuvuuden annosriippuvaista lisääntymistä, kun apinoiden saamat annokset olivat ≥ 35 mg/kg (AUC 27 kertaa suurempi kuin kliininen annos). Enintään 12 viikon toipumisjakson jälkeen todettiin

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

näyttöä palautuvuudesta. Apinoiden mikroglia-aggregaattien ilmaantuvuus ei lisääntynyt eikä niiden vaikeusaste pahentunut annostelun keston pidentyessä eikä niihin liittynyt neuronaalisia vaurioita eikä neurobehavioraalisia vaikutuksia. Pieneen mikroglia-aggregaattien osajoukkoon liittyi mikroverenvuotoa, mutta sillä ei ollut apinoille ilmeisiä toiminnallisia seuraamuksia.

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että mikroglia-aggregaattien syynä ei ole daklitsumabibeetan suora vaikutus mikrogliasoluihin, vaan ne johtuvat todennäköisesti paikallisen IL-2:n biologisen hyötyosuuden suurenemisesta.

Mikroglia-aggregaattien kliinistä merkitystä ei tiedetä; apinoilla ei ole kuitenkaan havaittu mikroskooppisiin muutoksiin liittyviä haitallisia neurologisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsuksinaatti
Meripihkahappo
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Zinbryta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) alkuperäispakkauksessa 30 vuorokauden ajan.
Älä laita Zinbryta-valmistetta takaisin jääkaappiin sen jälkeen, kun se on lämmennyt huoneenlämpöiseksi.
Jos Zinbryta on ollut pois jääkaapista yhteensä yli 30 vuorokautta tai jos et ole varma, kuinka kauan Zinbryta on ollut huoneenlämmössä, valmiste on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C –8 °C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lisätietoja säilytyksestä huoneenlämmössä, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lasista (tyyppi 1) valmistettu esitäytetty ruisku, jossa on kumitulppa sekä lämpömuovautuva jäykkä neulansuojus ja joka sisältää 1 ml:n liuosta. Ruiskuun on kiinnitetty valmiiksi 29 G:n, 0,5 tuuman neula.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkauskoot:
- Pakkauksessa on yksi 150 mg:n esitäytetty ruisku.
- 3 kuukauden kerrannaispakkauksessa on kolme 150 mg:n esitäytettyä ruiskua (3 pakkausta, joissa kussakin 1 ruisku).

Jousikäyttöisessä Zinbryta Pen -injektiokynässä on esitäytetty Zinbryta-ruisku. Kynän sisällä oleva ruisku on lasista (tyyppi 1) valmistettu esitäytetty ruisku, jossa on kumitulppa sekä lämpömuovautuva jäykkä neulansuojus ja joka sisältää 1 ml:n liuosta. Ruiskuun on kiinnitetty valmiiksi 29 G:n, 0,5 tuuman neula.

Pakkauskoot:
- Pakkauksessa on yksi 150 mg:n esitäytetty kynä.
- 3 kuukauden kerrannaispakkauksessa on kolme 150 mg:n esitäytettyä kynää (3 pakkausta, joissa kussakin 1 kynä).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BIOGEN IDEC Limited
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1. heinäkuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

-
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Lääkärin opas maksaan liittyvien riskien hallintaan, potilaskortti ja tiedotelomake

Ennen Zinbryta-valmisteen markkinoille tuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, kuten käytettävistä viestintävälineistä, jakelutavoista ja muista ohjelmaan liittyvistä asioista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kussakin EU:n jäsenvaltiossa, jossa Zinbryta-valmiste on markkinoilla, kaikille valmistetta määrääville lääkäreille toimitetaan koulutuspaketti, jonka tarkoituksena on ehkäistä ja/tai minimoida vakavan (mahdollisesti hengenvaarallisen tai kuolemaan johtavan) maksavaurion riskiä ja informoida potilaita näiden tapahtumien ennalta-arvaamattomuudesta. Koulutuspaketin täytyy sisältää seuraavat osat:

- Valmisteyhteenveto ja pakkausseloste;
- Lääkärin opas maksaan liittyvien riskien hallintaan;
- Potilaskortti;
- Tiedotelomake.

Lääkärin oppaassa maksaan liittyvien riskien hallintaan on informoitava terveydenhuollon ammattilaisia seuraavista seikoista:

- Vakavan ja mahdollisesti kuolemaan johtavan maksavaurion ennalta-arvaamaton riski on olemassa milloin tahansa hoidon aikana ja useiden kuukausien ajan viimeisen annoksen jälkeen;
- Olemassa oleva maksasairaus tai maksan vajaatoiminta on hoidon vasta-aihe kaikilla potilailla;
- On suositeltavaa olla aloittamatta hoitoa potilaille, joilla on autoimmuunisairauksia (muita kuin MS-tauti);
- Potilaat on seulottava B- ja C-hepatiitin varalta ennen hoidon aloittamista ja potilaita, joiden B- tai C-hepatiittivirusinfektion testitulos on positiivinen, on neuvottava konsultoimaan näiden sairauksien hoitoon perehtynyttä erikoislääkäriä.
- On suositeltavaa olla aloittamatta Zinbryta-hoitoa potilaille, joiden ALAT tai ASAT on ≥ 2-kertainen viitevälin ylärajaan nähden (ULN), ja lopettaa hoito potilailla, joiden ALAT tai ASAT on > 3-kertainen viitevälin ylärajaan nähden (ULN);
- Maksan toiminnan seuranta on tärkeää (ASAT, ALAT ja bilirubiinin kokonaispitoisuudet) vähintään kuukausittain (tai kliinisen tarpeen mukaan useammin) mahdollisimman lähellä kutakin lääkkeenantokertaa ja 6 kuukauteen saakka viimeisen annoksen jälkeen;
- Zinbryta-valmistetta saavalla potilaalla, jolla esiintyy mahdollisen maksavaurion oireita ja löydöksiä, Zinbryta-hoidon lopettaminen saattaa tulla kysymykseen, on mahdollisesti harkittava lisähoitoa, ja potilas on viipymättä lähetettävä hepatologian erikoislääkärin hoitoon;
- Varovaisuutta on noudatettava muiden maksatoksisten lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä;
- Potilaalle on annettava potilaskortti ja tiedotelomake, joiden sisällöstä on keskusteltava ennen Zinbryta-hoidon aloittamista. Potilaita on informoitava maksavaurion riskistä, säännöllisen

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

seurannan tarpeellisuudesta ja maksan vajaatoimintaan viittaavista oireista ja löydöksistä.

Potilaskortin tarkoitus on seuraava:

- Potilaskortti on suunniteltava siten, että se auttaa lääkäreitä potilasystävällisen informaation esittämisessä;
- Potilaskortissa on informoitava potilaita vakavan ja mahdollisesti kuolemaan johtavan maksavaurion ennalta-arvaamattomasta riskistä milloin tahansa hoidon aikana ja useiden kuukausien ajan hoidon jälkeen;
- Potilaita on informoitava maksan toiminnan seurannan välttämättömyydestä hoidon aikana ja 6 kuukauteen saakka viimeisen Zinbryta-annoksen jälkeen;
- Potilaille on kerrottava seuraavien seikkojen tärkeydestä:
    - Maksan toimintakokeisiin on osallistuttava kuukausittain (tai useammin, hoidon aikana ilmenevän kliinisen tarpeen mukaan);
    - Mahdollisen maksavaurion oireet ja löydökset on tunnistettava, jotta potilas tiedostaa tilanteen, jolloin on otettava yhteys lääkäriin ajoissa;

Tiedotelomakkeen tarkoitus on informoida potilaita vakavan maksavaurion riskistä. Sen on katettava seuraavat osa-alueet:

- Ennen hoidon (uudelleen)aloittamista on saatava vahvistus siitä, että:
    - lääkäri ja potilas ovat keskenään keskustelleet vakavan ja mahdollisesti kuolemaan johtavan maksavaurion riskistä ja tällaisten reaktioiden ennalta-arvaamattomasta luonteesta sekä siitä mahdollisuudesta, että hoitoa on mahdollisesti vaihdettava, jos ASAT tai ALAT on > 3-kertainen viitevälin ylärajaan nähden;
    - potilas ymmärtää saamansa informaation sisältävän riskin;
    - potilas on vastaanottanut kopion tiedotelomakkeesta;
    - potilas on saanut potilaskortin;
- Maksan toiminnan seurannan tärkeys vähintään kuukausittain hoidon aikana (tai kliinisen tarpeen mukaan useammin) ja 6 kuukauteen saakka viimeisen annoksen jälkeen;
- Maksavaurioon mahdollisesti viittaavien oireiden ja löydösten tunnistamisen tärkeys ja välittömän lääkäriin yhteydenoton välttämättömyys näiden ilmaantuessa;
- Potilastiedot, allekirjoitus ja päiväys;
- Lääkkeen määräävän lääkärin nimi, allekirjoitus ja päiväys.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zinbryta 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Zinbryta 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
daklitsumabibeeta

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 150 mg daklitsumabibeetaa 1 ml:ssa.
Yksi esitäytetty kynä sisältää 150 mg daklitsumabibeetaa 1 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumsuksinaatti, meripihkahappo, natriumkloridi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku
1 esitäytetty kynä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

Avaa tästä
Repäise tästä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhtäjaksoisesti enintään 30 vuorokauden ajan.
Ei saa palauttaa jääkaappiin huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1107/001
EU/1/16/1107/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Zinbryta

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (sisältää blue box -tekstit)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zinbryta 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Zinbryta 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
daklitsumabibeeta

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 150 mg daklitsumabibeetaa 1 ml:ssa.
Yksi esitäytetty kynä sisältää 150 mg daklitsumabibeetaa 1 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumsuksinaatti, meripihkahappo, natriumkloridi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Kerrannaispakkaus: 3 (3 x 1) esitäytettyä ruiskua.

Kerrannaispakkaus: 3 (3 x 1) esitäytettyä kynää.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhtäjaksoisesti enintään 30 vuorokauden ajan.
Ei saa palauttaa jääkaappiin huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1107/002
EU/1/16/1107/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Zinbryta

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN SISÄPAKKAUS (ilman blue box -tekstejä)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zinbryta 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Zinbryta 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
daklitsumabibeeta

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 150 mg daklitsumabibeetaa 1 ml:ssa.
Yksi esitäytetty kynä sisältää 150 mg daklitsumabibeetaa 1 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumsuksinaatti, meripihkahappo, natriumkloridi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku. Kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.
1 esitäytetty kynä. Kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

Avaa tästä
Repäise tästä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhtäjaksoisesti enintään 30 vuorokauden ajan.
Ei saa palauttaa jääkaappiin huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1107/002
EU/1/16/1107/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Zinbryta

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitäytetyn ruiskun etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zinbryta 150 mg injektioneste
daklitsumabibeeta
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitäytetyn kynän etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zinbryta 150 mg injektioneste
daklitsumabibeeta
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zinbryta 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Zinbryta 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
daklitsumabibeeta

▼Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Tämän pakkausselosteen lisäksi sinulla tulisi olla lääkärin antama potilaskortti. Siinä on tärkeitä turvallisuustietoja, joista sinun pitää tietää ennen Zinbryta-hoitoa ja sen aikana.

- Säilytä tämä pakkausseloste ja potilaskortti. Voit tarvita niitä myöhemmin. Säilytä tämä pakkausseloste ja potilaskortti hoidon ajan ja 6 kuukautta viimeisen Zinbryta-annoksen jälkeen, sillä haittavaikutuksia voi esiintyä vielä hoidon lopettamisen jälkeenkin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zinbryta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zinbryta-valmistetta
3. Miten Zinbryta-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zinbryta-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Ohjeet Zinbryta-valmisteen pistämiseen

1. Mitä Zinbryta on ja mihin sitä käytetään

Zinbryta-valmisteen vaikuttava aine on daklitsumabibeeta, joka on monoklonaaliseksi vasta-aineeksi kutsuttu lääke.

Mihin Zinbryta-valmistetta käytetään
Zinbryta-valmistetta käytetään MS-taudin aaltomaisten muotojen hoitoon aikuispotilaille, joilla ei ole saatu riittävää vastetta vähintään kahdesta MS-hoidosta huolimatta, ja joille ei voida antaa muita hoitoja.

MS-taudissa elimistön immuunijärjestelmä aiheuttaa tulehduksen, joka vaurioittaa keskushermostossa (eli aivoissa ja selkäytimessä) hermoja ympäröivää suojakerrosta (myeliiniä). Tätä myeliinin häviämistä kutsutaan myeliinikadoksi, ja se estää hermoja toimimasta kunnolla.

Aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla on oireiden pahenemisvaiheita (relapseja), jotka johtuvat siitä, etteivät hermot toimi kunnolla. Nämä oireet vaihtelevat potilaittain, mutta tavanomaisia ongelmia ovat kävelyyn, näkökykyyn ja tasapainoon liittyvät vaikeudet.

Oireet voivat hävitä kokonaan, kun pahenemisvaihe on ohitse, mutta ajan myötä jotkin ongelmat voivat jäädä myös pahenemisvaiheiden väliseksi ajaksi ja vaikeuttaa arkiaskareista suoriutumista.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Miten Zinbryta toimii
Zinbryta estää elimistön immuunijärjestelmää vaurioittamasta aivoja ja selkäydintä. Tämä voi vähentää pahenemisvaiheiden määrää ja hidastaa MS-taudin aiheuttamaa toimintakyvyn heikkenemistä. Zinbryta-hoito ei paranna MS-tautia, mutta voi estää sen pahenemista. Lääkäri päättää, onko Zinbryta sinulle sopiva lääke.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zinbryta-valmistetta

Älä käytä Zinbryta-valmistetta
- jos olet aiemmin saanut vakavan allergisen reaktion mistä tahansa daklitsumabin muodosta tai tämän lääkkeen jostakin apuaineesta (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Zinbryta-valmistetta
- jos sinulla on mitä tahansa muita autoimmuunisairauksia MS-taudin lisäksi
- jos otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa mitä tahansa muita lääkkeitä ja rohdosvalmisteita. Lääkäri arvioi, onko ottamillasi lääkkeillä tai muilla valmisteilla maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia ja voitko jatkaa näiden lääkkeiden ottamista samanaikaisesti Zinbryta-hoidon kanssa
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut **masennusta**
- jos sinulla on **vakava infektio**, kuten keuhkokuume
- jos sinulla on joskus ollut **tuberkuloosi** tai asut alueella, missä tuberkuloositartunnat ovat yleisiä, sinulla saattaa olla tavanomaista suurempi tuberkuloosin riski. Sinulle saatetaan tehdä tuberkuloositesti ennen Zinbryta-hoidon aloittamista, ja sinua saatetaan tarkkailla hoidon aikana tuberkuloosin havaitsemiseksi.

Mahdolliset maksan toimintahäiriöt

Zinbryta voi aiheuttaa vakavia maksan toimintahäiriöitä, jotka saattavat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Vakavia maksan toimintahäiriöitä voi esiintyä sekä pian Zinbryta-hoidon aloittamisen jälkeen, milloin tahansa hoidon aikana että useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta. Vaikka sinulla ei olisikaan ollut aiemmin maksan toimintahäiriöitä, lääkäri määrää verikokeita maksan toiminnan tarkistamiseksi. Sinulta pitää ottaa:
- **verikoe ennen** hoidon **aloittamista** maksan toiminnan tarkistamiseksi ja B- ja C-hepatiitin varalta. Jos verikokeet osoittavat, että sinulla on joitakin maksan toimintahäiriöitä, lääkäri päättää aloitetaanko Zinbryta-hoito
- **verikoe** vähintään **kuukausittain** hoidon **aikana**, mahdollisimman lähellä kutakin Zinbryta-annoksen antoa, ja useamminkin jos lääkäri katsoo sen tarpeelliseksi
- **verikokeet 6 kuukauteen saakka** hoidon **lopettamisen jälkeen**, sillä haittavaikutuksia voi esiintyä vielä hoidon lopettamisen jälkeenkin (ks. vakavat haittavaikutukset kohdasta 4).

On hyvin tärkeää, että käyt näissä säännöllisissä verikokeissa. Jos et käy näissä säännöllisissä verikokeissa, lääkäri saattaa päättää lopettaa Zinbryta-hoidon.

Sinulle annetaan potilaskortti, jossa on lisää tietoa Zinbryta-hoidon aikana tarkkailtavista asioista. Säilytä kortti hoidon ajan ja 6 kuukautta sen jälkeen. Kun saat jotakin hoitoa, näytä potilaskortti aina lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, vaikka hoito ei koskisikaan MS-tautia.

Jos sinulla esiintyy jokin seuraavista oireista, ota välittömästi yhteys lääkäriin:

- selittämätön pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

- lisääntynyt väsymys
- ruokahaluttomuus
- ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus
- tumma (teen värinen) virtsa.

Nämä oireet saattavat viitata maksan toimintahäiriöihin. Jos sinulle kehittyy maksan toimintahäiriöitä, hoitava lääkäri saattaa lopettaa Zinbryta-hoidon ja lähettää sinut maksasairauksiin erikoistuneen lääkärin hoitoon (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).

Lapset ja nuoret
Zinbryta-valmistetta **ei saa käyttää** lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoitoon. Zinbryta-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei tunneta.

Iäkkäät
Zinbryta-valmistetta on tutkittu hyvin vähän yli 55-vuotiaiden hoidossa. Jos olet yli 55-vuotias, lääkäri saattaa silti määrätä sinulle Zinbryta-valmistetta.

Muut lääkevalmisteet ja Zinbryta
Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä ja rohdosvalmisteita. Lääkäri arvioi, onko millään ottamallasi lääkkeellä tai muulla valmisteella maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia ja pitäisikö sinun jatkaa näiden lääkkeiden ottamista yhdessä saamasi Zinbryta-hoidon kanssa.

Rokotukset
Jos tarvitset rokotuksen, kysy asiasta ensin lääkäriltä, sillä Zinbryta saattaa vaikuttaa rokotteiden tehoon. Kausi-influenssarokotteen (rokote ei sisällä eläviä taudinaiheuttajia) on osoitettu olevan tehokas, kun sitä on annettu Zinbryta-hoitoa saaville potilaille. Ei kuitenkaan tiedetä, miten Zinbryta vaikuttaa muihin rokotteisiin (eläviä taudinaiheuttajia sisältäviin rokotteisiin).

Raskaus ja imetys
Koska Zinbryta-valmisteen käytöstä raskauden aikana on vain vähän tietoa, vauvalle aiheutuva riski ja äidin hoidosta saama hyöty on otettava huomioon. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, erittyykö Zinbryta rintamaitoon. Lääkäri auttaa sinua päättämään, pitääkö sinun lopettaa imetys vai Zinbryta-valmisteen käyttö.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Zinbryta ei oletettavasti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Lääkäri kertoo, onko ajoneuvolla ajaminen ja koneiden käyttö sairautesi kannalta turvallista.

Zinbryta sisältää pienen määrän natriumia
Yksi Zinbryta-annos sisältää 0,14 mmol natriumia. Se on olennaisesti natriumiton, joten potilaat, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, voivat käyttää sitä.

3. Miten Zinbryta-valmistetta käytetään

Zinbryta-valmisteen määrää lääkäri, jolla on kokemusta MS-taudin hoidosta.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suositeltu annos
Zinbryta-annos on 150 mg kerran kuukaudessa.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pyri pistämään pistos aina samana päivänä joka kuukausi, jotta se olisi helpompi muistaa. Pistä esimerkiksi joka kuukauden ensimmäisenä päivänä.

Sinun pitää myös käydä verikokeissa maksan toiminnan tarkistamiseksi joka kuukausi mahdollisimman lähellä kutakin Zinbryta-annoksen antoa, ja useamminkin jos lääkäri katsoo sen tarpeelliseksi. On hyvin tärkeää, ettet jätä käymättä näissä verikokeissa. Pyri varaamaan verikokeelle tietty päivä joka kuukausi. Ota yhteys lääkäriin, jos epäilet unohtaneesi verikokeen.

Pistoksen pistäminen itse
Zinbryta pistetään ihon alle (subkutaanisesti) reiteen, vatsaan tai olkavarren takaosaan. Tarkemmat ohjeet Zinbryta-pistoksen pistämiseen on kohdassa 7, Ohjeet Zinbryta-valmisteen pistämiseen.

Lääkäri tai sairaanhoitaja opettaa sinua pistämään pistoksen itse. Lue ohjeet kohdasta 7 ja noudata niitä.

Jos sinulla on vaikeuksia ruiskun/kynän käsittelyssä, pyydä lääkäriltä tai sairaanhoitajalta apua.

Zinbryta-hoidon kesto
Lääkäri kertoo sinulle, miten pitkään sinun on käytettävä Zinbryta-valmistetta. Älä tee muutoksia, ellei lääkäri niin määrää.

Jos lääkäri on kehottanut sinua lopettamaan lääkkeen käytön, älä aloita sen käyttöä uudelleen, ellei lääkäri niin määrää. Jos MS-tautiisi ei saada vastetta Zinbryta-hoidolla, lääkäri saattaa päättää lopettaa Zinbryta-hoidon.

Jos käytät enemmän Zinbryta-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos olet pistänyt enemmän kuin tavanomaisen annoksesi ja huomaat haittavaikutuksia tai olet huolissasi, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa. Potilaat ovat saaneet kaksi kertaa suositeltua Zinbryta-annosta suurempia annoksia ilman, että heille on tullut lisää vakavia haittavaikutuksia.

Jos unohdat ottaa Zinbryta-valmistetta
Zinbryta pistetään kuukausittain. Pyri pistämään pistos tiettynä päivänä kuukaudesta, jotta se olisi helpompi muistaa.

- Jos unohdat annoksen ja unohtuneesta ottamisajankohdasta on alle 2 viikkoa, pistä annos heti kun voit. Jatka sitten normaalin aikataulun mukaan ja noudata tavanomaista pistospäivääsi.
- Jos annoksen unohtumisesta on kuitenkin jo yli 2 viikkoa, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaisena pistospäivänäsi.

Älä ota kummassakaan tapauksessa kahta pistosta korvataksesi unohtuneen annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. **Älä yritä hoitaa haittavaikutuksia itse**, vaan ota yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan. Lääkäri voi joidenkin haittavaikutusten takia joutua lopettamaan hoitosi ja lähettämään sinut erikoislääkärin hoitoon.

Vakavat haittavaikutukset:

Maksan toimintahäiriöt:

(Yleinen – saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- selittämätön pahoinvointi
- oksentelu

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

- mahakipu
- lisääntynyt väsymys
- ruokahaluttomuus
- ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus
- tumma (teen värinen) virtsa.

(Melko harvinainen – saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)
- vaikea maksatulehdus, joka saattaisi olla hengenvaarallinen tai johtaa kuolemaan

Ota heti yhteys lääkäriin. Nämä voivat olla vakavan maksan toimintahäiriön oireita.
Potilaskortissa on lisätietoja näistä haittavaikutuksista.

Ihoreaktiot:
(Yleinen - saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)
- vaikea laajalle levinnyt ihottuma.

Masennus:
(Melko harvinainen – saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)
- tunnet itsesi epätavallisen surulliseksi, toivottomaksi tai arvottomaksi
- ärtyisyys, menet helposti pois tolaltasi
- hermostuneisuus, ahdistuneisuus
- sinulla on itsetuhoisia tai itsemurha-ajatuksia.

Keuhkoinfektiot:

(Yleinen - saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)
- keuhkoinfektio (esim. keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus).

Veren punasolujen alhainen määrä (autoimmuuni hemolyyttinen anemia):
(Melko harvinainen – saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)
- kalpeus
- lisääntynyt väsymys
- virtsan tummuus
- hengästyneisyys
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus

Lisääntynyt väsymys, virtsan tummuus ja ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus saattavat olla myös maksan toimintahäiriön oireita, ks. edellä oleva kohta maksan toimintahäiriöistä.

Suolistotulehdus (paksusuolitulehdus)
(Yleinen - saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)
- pitkittynyt ripuli
- mahakipu
- kuume
- verta ulosteessa.

Mahakipu voi myös olla maksan toimintahäiriön oire, ks. edellä oleva kohta maksan toimintahäiriöistä.

Tietyntyyppisten veren valkosolujen (eli lymfosyyttien) pieni määrä:
Zinbryta saattaa vähentää tällaisten veren valkosolujen määrää, joten sinulta otetaan verikokeita 3 kuukauden välein.

Jos saat vakavia haittavaikutuksia, **ota välittömästi yhteys lääkäriin**.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset haittavaikutukset
(Näitä saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)
- hengitysteiden infektiot, kuten yskä ja nuhakuume (nenänielun tulehdus, ylempien hengitysteiden infektio)
- veren maksaentsyymipitoisuuden suureneminen (tämä näkyy verikokeissa).

Yleiset haittavaikutukset
(Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)
- flunssa (influenssa)
- kurkkukipu, nielurisatulehdus (nielutulehdus, kurkunpäätulehdus)
- nuha
- ihottumat, mukaan lukien tulehtunut, ärtynyt, kutiseva, kuiva tai hilseilevä iho (dermatiitti, ekseema, psoriaasi)
- ihoinfektio (karvatupen tulehdus, akne)
- veren valkosolumäärän väheneminen (tämä näkyy verikokeissa)
- kuume
- tulehtuneet tai suurentuneet imusolmukkeet (imusolmuketauti, imusolmuketulehdus)
- ripuli
- muutokset veressä (anemia), mikä voi aiheuttaa heikotusta.

Melko harvinaiset haittavaikutukset
(Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)
- immuunihäiriö, joka saattaa vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (sarkoidoosi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Älä yritä itse hoitaa haittavaikutuksia. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zinbryta-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

- Pidä esitäytetty Zinbryta-ruisku/-kynä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Pidä pakkaus suljettuna siihen saakka, kunnes tarvitset uuden ruiskun/kynän.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
  - Ei saa jäätyä. Hävitä Zinbryta-valmiste, jos se on vahingossa jäätynyt.
- Jos käytettävissä ei ole jääkaappia, Zinbryta-ruiskuja/-kyniä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) alkuperäispakkauksessa enintään 30 vuorokauden ajan.
  - Huolehdi siitä, ettei Zinbryta ole pois jääkaapista yli 30 vuorokauden ajan.
  - Jos Zinbryta on ollut pois jääkaapista yhteensä yli 30 vuorokautta tai jos et ole varma, kuinka kauan Zinbryta on ollut huoneenlämmössä, hävitä ruisku/kynä (ks. kohta 7 ”Ohjeet Zinbryta-valmisteen pistämiseen”).
- Älä laita Zinbryta-ruiskua/-kynää takaisin jääkaappiin sen jälkeen, kun se on lämmennyt huoneenlämpöiseksi.

Lisätietoja

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat että
- ruisku/kynä on murtunut tai rikkoutunut
- liuos on sameaa tai siinä on näkyviä hiukkasia
- liuos on jonkin muun väristä kuin väritöntä tai hieman kellertävää
- kynä on pudonnut tai siinä on näkyvä vaurio.

Hävittäminen
Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zinbryta sisältää

Vaikuttava aine on daklitsumabibeeta.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 150 mg daklitsumabibeetaa 1 ml:ssa injektionestettä.
Yksi esitäytetty kynä sisältää 150 mg daklitsumabibeetaa 1 ml:ssa injektionestettä.

Muut aineet ovat natriumsuksinaatti, meripihkahappo, natriumkloridi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 ”Zinbryta sisältää pienen määrän natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Zinbryta on väritön tai hieman kellertävä, kirkas tai hieman opaalinhohtoinen liuos ruiskussa/kynässä.

Pakkauskoot: Jokaisessa pakkauksessa on yksi lasinen esitäytetty ruisku / esitäytetty kynä, jossa on valmiiksi kiinnitetty neula ja joka on käyttövalmis. Saatavana on myös kerrannaispakkaus, jossa on kolme yhden ruiskun/kynän pakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Iso-Britannia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

България
ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

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

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

Deutschland
Biogen GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

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

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

España
Biogen Spain SL
☎ +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
☎ +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
☎ +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
☎ +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf
☎ +354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
☎ +39 02 584 9901

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
☎ +357 22 769946

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
☎ +371 678 93561

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

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

Malta
Pharma MT limited
☎ +356 213 37008/9

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

Norge
Biogen Norway AS
☎ +47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
☎ +43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
☎ +48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica Unipessoal, Lda
☎ +351 21 318 8450

România
Johnson & Johnson Romania S.R.L.
☎ +40 21 207 18 00

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
☎ +421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
☎ +358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom
Biogen Idec Limited
☎ +44 (0) 1628 50 1000

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

Ohjeet kääntöpuolella ➲

7. Ohjeet Zinbrytan pistämiseen

Miten Zinbryta pistetään
Lue nämä ohjeet ennen kuin aloitat Zinbryta-valmisteen käytön ja aina, kun saat uuden pakkauksen, sillä niissä voi olla uutta tietoa. Nämä ohjeet eivät korvaa sairauttasi tai hoitoasi koskevaa keskustelua lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa.

Huomautus:
- **Ennen kuin käytät Zinbryta-esitäytettyä ruiskua ensimmäistä kertaa**, lääkärin tai sairaanhoitajan pitää näyttää sinulle tai sinua hoitavalle henkilölle, miten Zinbryta-esitäytetty ruisku valmistellaan käyttöä varten ja miten pistos pistetään oikein.
- ⚠ **Älä** käytä enempää kuin yksi esitäytetty ruisku kuukaudessa.
- Zinbryta-esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain lääkkeen pistämiseen ihon alle (subkutaanisesti).
- **Yhtä Zinbryta-esitäytettyä ruiskua voi käyttää vain kerran. Älä** anna Zinbryta-esitäytettyä ruiskua kenellekään muulle.

Zinbryta-pistoksen pistämiseen tarvittavat tarvikkeet

- Zinbryta-esitäytetty ruisku

150 mg:n esitäytetty ruisku

Kuva A

Lisätarvikkeet, jotka eivät sisälly pakkaukseen (ks. kuva B):
- desinfiointipyyhe
- sideharsotaitos
- laastari.

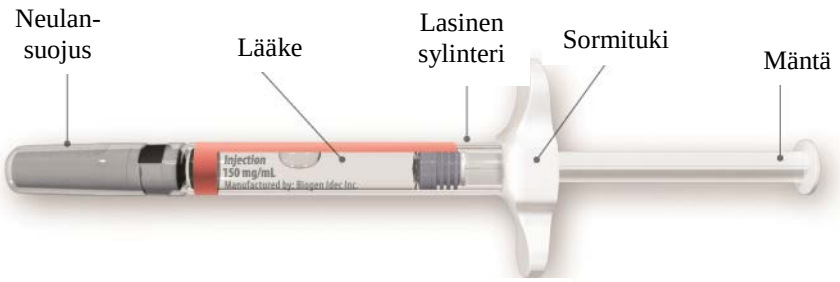
Kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta ohjeet käytettyjen ruiskujen hävittämiseen.

Desinfiointi-pyyhe | Sideharso-taitos | Laastari

Kuva B

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Zinbryta-esitäytetyn ruiskun osat (ks. kuva C)



Kuva C

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pistoksen valmistelu

Huomautus:

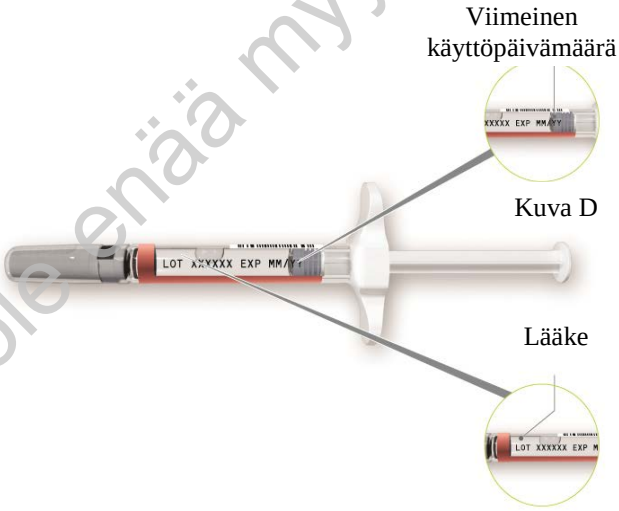
- **Ennen kuin valmistelet pistosta, ota ruisku pois jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi. Tämä vie noin 30 minuuttia.**
  - ⚠ **Älä** lämmitä Zinbryta-esitäytettyä ruiskua minkään ulkoisen lämmönlähteen avulla, esimerkiksi kuumalla vedellä.
- Sormituen avulla saat paremman otteen ruiskusta eikä sitä pidä irrottaa.

Vaihe 1: Ota välineet esille ja pese kätesi

- Käytä hyvin valaistua puhdasta, tasaista tasoa, kuten pöytää. Ota kaikki pistoksen antoon tarvittavat välineet esille.
- Pese kätesi vedellä ja saippualla.

Vaihe 2: Tarkista Zinbryta-esitäytetty ruisku

- Tarkista Zinbryta-esitäytettyyn ruiskuun merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä (ks. kuva D).
  - ⚠ **Älä** käytä Zinbryta-esitäytettyä ruiskua viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että Zinbryta-liuos on väritöntä tai hieman kellertävää (ks. kuva E).
  - ⚠ **Älä** käytä Zinbryta-esitäytettyä ruiskua, jos neste on sameaa tai siinä on kelluvia hiukkasia.
  - o Zinbryta-liuoksessa voi näkyä ilmakuplia. Tämä on normaalia eikä ilmakuplia tarvitse poistaa ennen pistosta.



Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pistoksen pistäminen

Vaihe 3: Valitse ja puhdista pistoskohta

- Zinbryta-esitäytetty ruisku on tarkoitettu pistoksen antamiseen ihon alle (subkutaanisesti).
- Pistos Zinbryta-esitäytetyllä ruiskulla pistetään vatsan alueelle, reiteen tai olkavarren takaosaan (ks. kuva F).
  - ⚠ **Älä** pistä suoraan napaan.
  - ⚠ **Älä** pistä sellaiseen kohtaan, jossa iho on ärtynyt, aristava, punoittava, mustelmilla, tatuoitu, tulehtunut tai arpinen.
- Valitse pistoskohta ja pyyhi iho desinfiointipyyhkeellä.
- Anna pistoskohdan kuivua itsestään ennen annoksen pistämistä.

⚠ **Älä** koske tähän alueeseen äläkä puhalla siihen enää ennen pistoksen antamista.

Kuva F

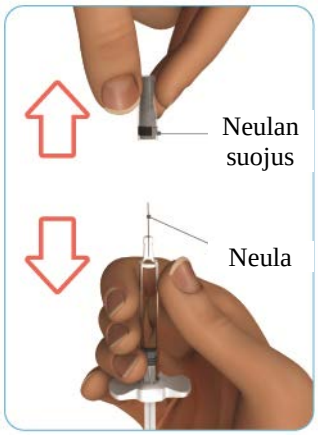
Vaihe 4: Irrota neulansuojus napakasti

- Pidä toisella kädellä kiinni ruiskun lasisesta sylinteristä. Varmista, ettei tämä käsi työnnä sormitukea. Ota toisella kädellä tukeva ote neulansuojuksesta ja vedä se suoraan irti (ks. kuva G).

⚠ **Ole varovainen**, kun irrotat neulansuojusta, ettet saa neulanpistovammaa.

⚠ **Älä** koske neulaan.

⚠ **Varoitus** –**älä** laita suojusta takaisin Zinbryta-esitäytetyn ruiskun päälle. Voit saada neulanpistovamman.



Kuva G

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Vaihe 5: Purista pistoskohtaa kevyesti

- Purista kevyesti ihoa puhdistetun pistoskohdan ympäriltä peukalon ja etusormen väliin niin, että muodostuu pieni pullistuma. (Katso kuva H.)

Kuva H

Vaihe 6: Ruiskuta lääke

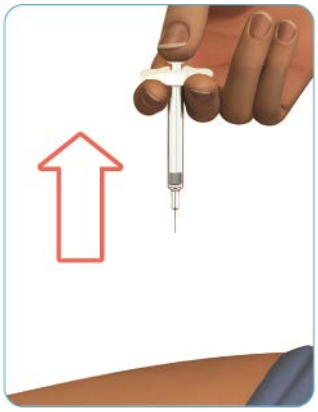
- Pidä Zinbryta-esitäytettyä ruiskua pistoskohtaan nähden 45–90 asteen kulmassa (ks. kuva I). Työnnä neula nopeasti suoraan ihopoimuun niin, että neula on kokonaan ihon alla. (Katso kuva I.)
- Kun neula on ihon sisällä, päästä ihosta irti.
- ⚠ **Älä** vedä ruiskun mäntää ulospäin.

Kuva I

- Paina mäntä hitaasti kokonaan pohjaan asti, kunnes ruisku on tyhjä. (Katso kuva J.)
- ⚠ **Älä** nosta Zinbryta-esitäytettyä ruiskua pois pistoskohdasta, ennen kuin olet painanut männän kokonaan pohjaan asti.

Kuva J

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Vaihe 7: Poista esitäytetty ruisku pistoskohdasta	
• Vedä neula pystysuoraan pois ihosta. (Katso kuva K.) ⚠ **Varoitus** –**älä** laita neulansuojusta takaisin Zinbryta-esitäytetyn ruiskun päälle. Voit saada neulanpistovamman. ⚠ **Älä** käytä Zinbryta-esitäytettyä ruiskua uudelleen.	 Kuva K
Pistoksen jälkeen	
Vaihe 8: Käytetyn Zinbryta-esitäytetyn ruiskun hävittäminen	
• Kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta ohjeet käytetyn ruiskun hävittämiseen.	
Vaihe 9: Pistoskohdan hoito	
• Kiinnitä pistoskohdan päälle tarvittaessa sideharsotaitos tai laastari.	

Yleiset varoitukset

⚠ **Älä** käytä Zinbryta-esitäytettyä ruiskua uudelleen.
⚠ **Älä** anna Zinbryta-esitäytettyä ruiskua muille.
• **Pidä Zinbryta-esitäytetty ruisku ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.**

Säilytys

• Valmiste suositellaan säilyttämään jääkaapissa (2 °C –8 °C) suljetussa alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
• Zinbryta-valmistetta voidaan tarvittaessa säilyttää suljetussa alkuperäisessä kartonkikotelossa muualla kuin jääkaapissa, jolloin sitä voidaan säilyttää enintään 30 °C:ssa enintään 30 vuorokauden ajan.
⚠ **Älä** laita Zinbryta-esitäytettyä ruiskua takaisin jääkaappiin sen jälkeen, kun se on lämmennyt huoneenlämpöiseksi.
⚠ **Ei saa** jäätyä eikä altistua korkeille lämpötiloille.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

7. Ohjeet Zinbrytan pistämiseen

⚠ **Varoitus! Älä** poista korkkia, ennen kuin olet valmis pistämään.

Lue nämä ohjeet ennen kuin aloitat Zinbryta-valmisteen käytön ja aina, kun saat uuden pakkauksen, sillä niissä voi olla uutta tietoa. Nämä ohjeet eivät korvaa sairauttasi tai hoitoasi koskevaa keskustelua lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa.

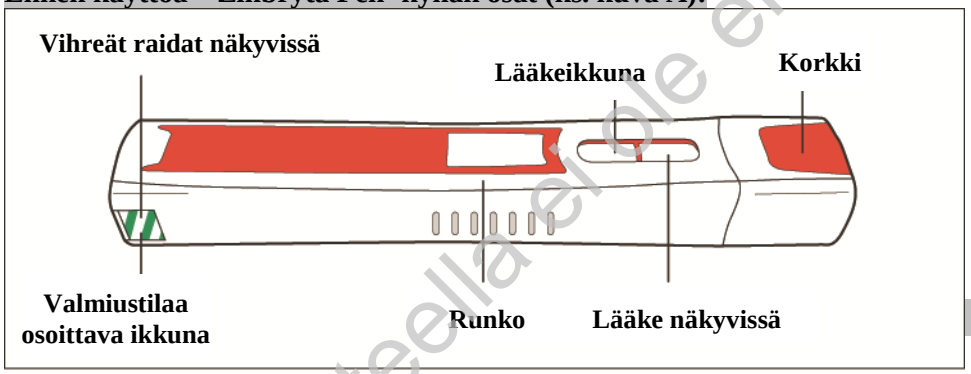
Huomautus:

- **Ennen kuin käytät kynää ensimmäistä kertaa,** lääkärin tai sairaanhoitajan pitää näyttää sinulle tai sinua hoitavalle henkilölle, miten kynä valmistellaan käyttöä varten ja miten pistos pistetään oikein.
- Kynä on tarkoitettu vain pistämiseen ihon alle (subkutaanisesti).
- Yhtä kynää voi käyttää vain kerran.
- ⚠ **Älä anna** kynää kenellekään muulle, jotta he eivät saa infektiota sinulta tai sinä saa infektiota heiltä.
- ⚠ **Älä käytä enempää kuin yksi** kynä kuukaudessa.
- ⚠ **Älä** käytä kynää, jos se on **pudonnut tai siinä on näkyvä vaurio**.

Zinbryta Pen -kynällä pistämiseen tarvittavat välineet:

- yksi Zinbryta 150 mg Pen -kynä (ks. kuva A)

Ennen käyttöä – Zinbryta Pen -kynän osat (ks. kuva A):



Kuva A

⚠ **Varoitus! Älä poista korkkia**, ennen kuin olet valmis pistämään. Jos poistat korkin, älä kiinnitä sitä uudelleen. Uudelleen kiinnittäminen voi lukita kynän.

Lisätarvikkeet, jotka eivät sisälly pakkaukseen (ks. kuva B):

Kuva B

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pistoksen valmistelu

Vaihe 1: Ota kynä pois jääkaapista

a. Ota kynä pois jääkaapista ja rasiastaan 30 minuuttia ennen pistämistä, jotta se ehtii lämmetä huoneenlämpöiseksi.

⚠ **Älä** lämmitä kynää minkään ulkoisen lämmönlähteen avulla, esimerkiksi kuumalla vedellä.

Vaihe 2: Ota välineet esille ja pese kätesi

a. Käytä hyvin valaistua puhdasta, tasaista tasoa, kuten pöytää. Ota kaikki pistoksen antoon tarvittavat välineet esille.

b. Pese kätesi vedellä ja saippualla.

Vaihe 3: Tarkista Zinbryta Pen -kynä (kuva C)

a. Tarkista kynän valmiustilaa osoittava ikkuna. Siinä pitäisi näkyä vihreitä raitoja.

b. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä.

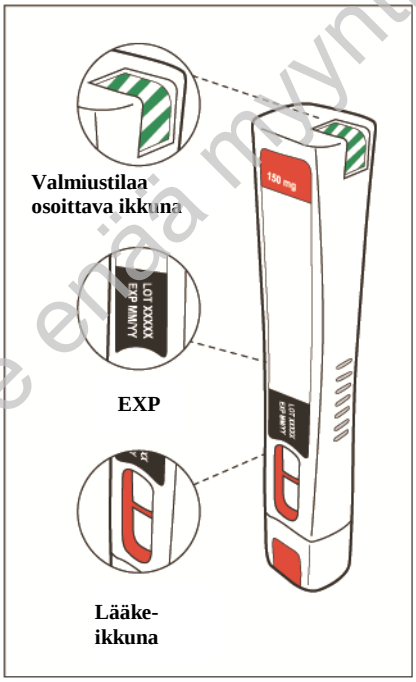
c. Tarkista kynän lääkeikkuna ja varmista, että Zinbryta-liuos on väritöntä tai hieman kellertävää.

⚠ **Älä** käytä kynää, jos

- **et näe vihreitä raitoja** kynän valmiustilaa osoittavassa ikkunassa.
- **sen viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on ohitettu**.
- **neste on sameaa tai siinä on kelluvia hiukkasia**.

Huomautus: Lääkeikkunassa voi näkyä ilmakuplia. Tämä on normaalia eikä vaikuta annokseesi.

⚠ **Älä käytä** kynää, jos se on **pudonnut tai siinä on näkyvä vaurio**.



Kuva C

Vaihe 4: Valitse ja puhdista pistoskohta

a. Valitse pistoskohta reidestä, vatsasta tai olkavarren takaosasta (ks. kuvan D korostetut alueet).

- Jos sinun on vaikea ulottua pistämään johonkin kohtaan, pyydä apua sinua hoitavalta henkilöltä, jolle on myös opetettu kynän käyttö.

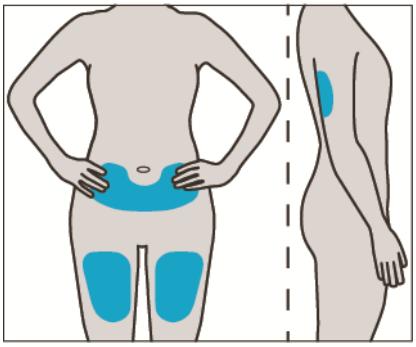
⚠ **Älä** pistä sellaiseen kohtaan, jossa **iho on ärtynyt, punoittava, mustelmilla, tatuoitu, tulehtunut tai arpinen**.

⚠ **Älä** pistä suoraan **napaan**.

b. Pyyhi iho desinfiointipyyhkeellä.

⚠ **Huom: Älä koske tai puhalla** tähän alueeseen ennen pistoksen antamista.

c. Anna pistoskohdan kuivua itsestään ennen annoksen pistämistä.



Kuva D

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

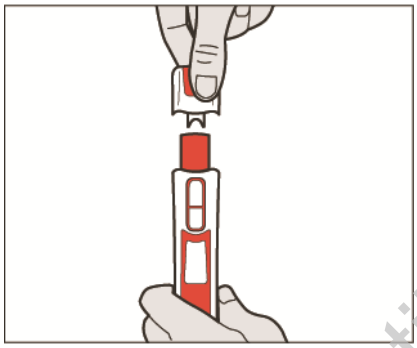
Pistoksen pistäminen

Vaihe 5: Poista Zinbryta Pen -kynän korkki

a. Vedä kynän korkki suoraan irti ja laita se sivuun (ks. kuva E). Kynä on nyt valmis käytettäväksi.

⚠ **Varoitus! Älä** koske, puhdista tai liikuta neulansuojusta, sillä voit saada neulanpistovamman tai lukita kynän.

⚠ **Älä kiinnitä korkkia uudelleen**, sillä se voi lukita kynän.

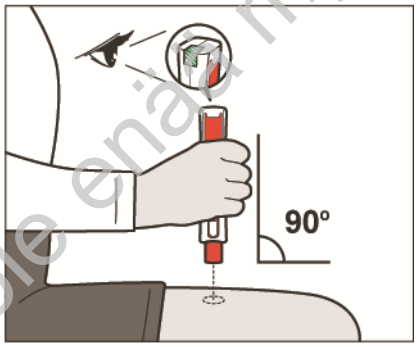


Kuva E

Vaihe 6: Ruiskuta lääke

a. Pidä kynää pistoskohdan yllä. Varmista, että näet vihreät raidat valmiustilaa osoittavassa ikkunassa (ks. kuva F).
   - Pidä kynää 90 asteen kulmassa pistoskohtaan nähden.

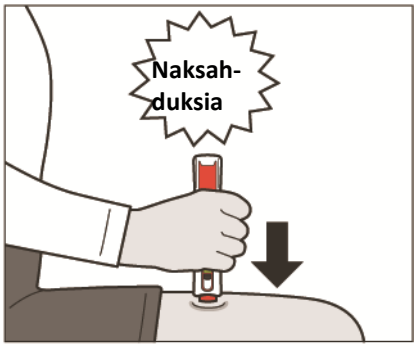
Huom: Älä laske kynää pistoskohdan päälle, ennen kuin olet valmis pistämään, sillä se voi vahingossa lukita kynän.



Kuva F

b. Paina kynää tukevasti pistoskohtaan ja pidä sitä paikoillaan. Kynästä alkaa kuulua naksahduksia.

Tämä osoittaa, että pistosta annetaan (ks. kuva G).

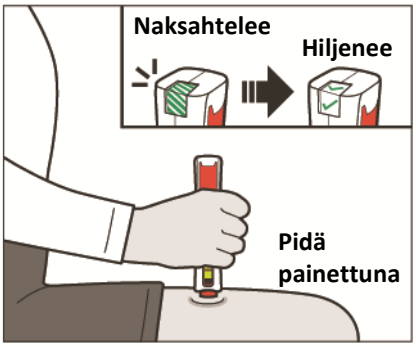


Kuva G

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

c. Pidä kynää edelleen pistoskohtaan painettuna, kunnes naksahdukset loppuvat (ks. kuva H).

⚠ **Älä** nosta kynää pois pistoskohdasta, ennen kuin naksahdukset loppuvat ja näet vihreät tarkistusmerkit kynän valmiustilaa osoittavassa ikkunassa.



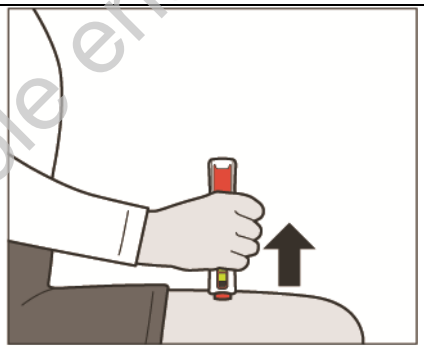
Kuva H

⚠ **Varoitus! Jos et kuule naksahduksia tai näe vihreitä tarkistusmerkkejä** kynän valmiustilaa osoittavassa ikkunassa pistosyrityksen jälkeen, kynä on saattanut lukkiutua ja et ehkä ole saanut pistosta. Ota tässä tapauksessa **yhteys lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan.**

Vaihe 7: Poista Zinbryta Pen -kynä pistoskohdasta

a. Kun naksahdukset ovat loppuneet, nosta kynä pois pistoskohdasta. Neulansuojus pitenee ja peittää neulan sekä lukkiutuu (ks. kuva I).

• Jos näet pistoskohdassa verta, pyyhi se pois sideharsotaitoksella ja kiinnitä laastari.



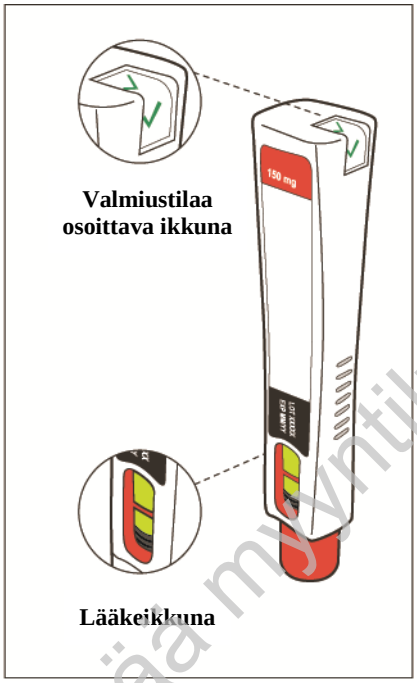
Kuva I

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Vaihe 8: Tarkista, että olet saanut koko Zinbryta-annoksen (ks. kuva J).

a. Tarkista kynän valmiustilaa osoittava ikkuna. Siinä pitäisi näkyä vihreitä tarkistusmerkkejä.

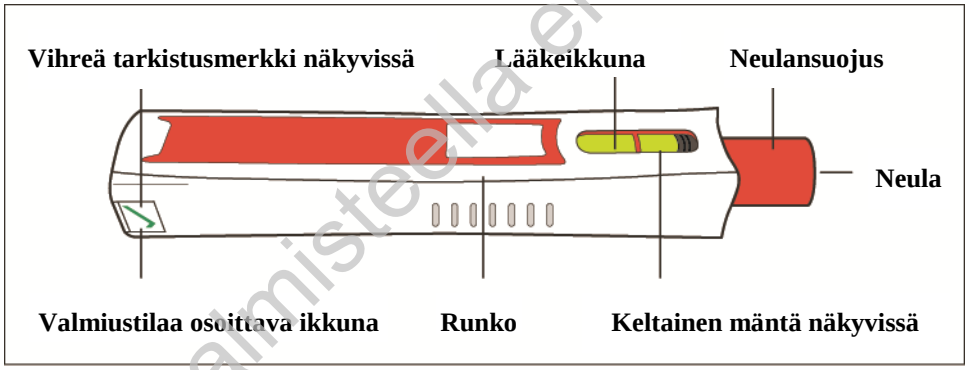
b. Tarkista lääkeikkuna. Siinä pitäisi näkyä keltainen mäntä.



Kuva J

Pistoksen jälkeen

Käytön jälkeen – Zinbryta Pen -kynän osat (ks. kuva K):



Kuva K

Huom: Kun kynä poistetaan pistoskohdasta, neulansuojus lukkiutuu paikalleen neulanpistosvammojen ehkäisemiseksi. **Älä kiinnitä kynän korkkia uudelleen.**

Vaihe 9: Käytettyjen Zinbryta Pen -kynien hävittäminen

- Kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta ohjeet käytetyn kynän hävittämiseen.
- ⚠ **Älä kiinnitä kynän korkkia uudelleen.**

Vaihe 10: Pistoskohdan hoito

- Kiinnitä pistoskohdan päälle tarvittaessa sideharsotaitos tai laastari.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Säilytys

- Valmiste suositellaan säilyttämään jääkaapissa (2 °C–8° C) suljetussa alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
- Zinbryta-valmistetta voidaan tarvittaessa säilyttää suljetussa alkuperäisessä kartonkikotelossa muualla kuin jääkaapissa, jolloin sitä voidaan säilyttää enintään 30 °C:ssa enintään 30 vuorokauden ajan.
- **Älä** laita Zinbryta-kynää takaisin jääkaappiin sen jälkeen, kun se on lämmennyt huoneenlämpöiseksi.
- **Ei** saa jäätyä eikä altistua korkeille lämpötiloille.
- **Pidä Zinbryta-kynä ja muut lääkkeet poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt daklitsumabibeetaa koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Sarkoidoosi

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin yhteensä 12 terveydenhuollon ammattilaisen vahvistamaa sarkoidoositapausta. Riskitekijöitä tai vaihtoehtoisia etiologioita ei raportoitu missään näistä tapauksista. Lisäksi sarkoidoosin kehittymiseen johtava todennäköinen vaikutusmekanismi on olemassa daklitsumabibeetan immuunivastetta muuntavien vaikutusten vuoksi, ja koska daklitsumabibeeta osallistuu muiden immuunivälitteisten tapahtumien syntyyn. Daklitsumabibeetan ja sarkoidoosin välillä katsotaan olevan mahdollinen syy-yhteys.

Paksusuolitulehdus

Tämän jakson aikana on raportoitu neljä uutta terveydenhuollon ammattilaisen vahvistamaa vakavaa paksusuolitulehdustapausta. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu yhteensä 24 paksusuolitulehdustapausta. Näiden paksusuolitulehdustapausten kehittymiseen johtava todennäköinen vaikutusmekanismi on olemassa daklitsumabibeetan immuunivastetta muuntavien ominaisuuksien vuoksi, ja koska daklitsumabibeeta osallistuu muiden immuunivälitteisten tapahtumien syntyyn. Daklitsumabibeetan ja paksusuolitulehduksen välillä on mahdollinen syy-yhteys. Valmisteyhteenvedon kohtaa 4.8 on päivitetty lisäämällä haittavaikutuksiin sarkoidoosi esiintyvyydellä melko harvinainen ja paksusuolitulehdus esiintyvyydellä yleinen.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Daklitsumabibeetaa koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että daklitsumabibeetaa sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa