ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per le informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zinbryta 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Zinbryta 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita contiene 150 mg di daclizumab in 1 ml di soluzione iniettabile.

Ciascuna penna preriempita contiene una siringa preriempita, contenente 150 mg di daclizumab in 1 ml di soluzione iniettabile.

Daclizumab è prodotto in una linea cellulare di mammifero (NS0), attraverso la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Liquido da incolore a leggermente giallo, da limpido a leggermente opalescente con pH 6.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zinbryta è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla, nelle forme recidivanti (relapsing multiple sclerosis, RMS) che hanno avuto una risposta inadeguata ad almeno due terapie modificanti la malattia (DMT) e per i quali è controindicato, o comunque non idoneo, il trattamento con qualsiasi altra DMT (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della sclerosi multipla.

Posologia

La dose raccomandata di Zinbryta è di 150 mg, iniettati per via sottocutanea, una volta al mese.

Nel caso in cui il paziente dimentichi di assumere una dose e non sono trascorse più di 2 settimane dalla dose dimenticata, il paziente deve essere informato che dovrà iniettarsi la dose dimenticata senza ulteriore ritardo e, in seguito, mantenere il programma mensile delle somministrazioni originario.

Nel caso in cui il paziente dimentichi di assumere una dose e sono trascorse più di 2 settimane dalla dose dimenticata, il paziente non dovrà iniettarsi la dose dimenticata, ma dovrà attendere la dose successiva in programma e poi mantenere il programma mensile originario delle somministrazioni.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Non devono essere mai somministrate due dosi insieme per compensare la dose dimenticata.
Popolazioni speciali

Popolazione anziana
Negli studi clinici con daclizumab, l'esposizione in pazienti di età superiore ai 55 anni è limitata. Non è stato stabilito se tali pazienti rispondano in modo diverso rispetto ai pazienti più giovani.

Danno renale
Daclizumab non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale. Dal momento che l'escrezione per via renale non è la via di eliminazione principale, non è considerato necessario alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Daclizumab non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica. L'uso di Zinbryta è controindicato in pazienti con preesistente compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Zinbryta nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Zinbryta è per uso sottocutaneo.

Si raccomanda che i pazienti siano istruiti riguardo alla corretta tecnica di autosomministrazione delle iniezioni sottocutanee, utilizzando la siringa preriempita/penna preriempita. I siti abituali per somministrare le iniezioni sottocutanee includono la coscia, l'addome e la parte posteriore del braccio.

Zinbryta è fornito con ago pre-saldato. Le siringhe preriempite/penne preriempite sono esclusivamente monouso e devono essere gettate dopo l'uso.

Precauzioni da adottare prima di manipolare o somministrare il medicinale
Una volta prelevato dal frigorifero, lasciare che Zinbryta raggiunga la temperatura ambiente (20°C - 30°C) (circa 30 minuti), prima di eseguire l'iniezione. Per scaldare Zinbryta, non devono essere usate fonti esterne di calore, come l'acqua calda,.

Questo medicinale non deve essere utilizzato se:
- la siringa/penna è incrinata o rotta
- la soluzione è torbida o sono visibili particelle in sospensione
- la soluzione è di qualsiasi altro colore e non incolore o giallo chiaro
- la penna è stata fatta cadere o è visibilmente danneggiata.

4.3 Controindicazioni

Zinbryta è controindicato in pazienti con anamnesi di grave ipersensibilità (ovvero, anafilassi o reazioni anafilattoidi) a daclizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

Epatopatia o compromissione epatica preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Danno epatico
A causa del rischio di danno epatico, l'uso di Zinbryta è soggetto a limitazioni (vedere paragrafo 4.1). In pazienti trattati con Zinbryta, si è verificato grave danno epatico , inclusi livelli elevati di transaminasi sieriche e casi fatali di epatite autoimmune e insufficienza epatica fulminante, (vedere paragrafo 4.8). I casi si sono verificati subito dopo l'inizio del trattamento, in pazienti sottoposti a cicli ripetuti di trattamento e diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Prima di iniziare la terapia con Zinbryta, devono essere controllati i livelli delle transaminasi sieriche (ALT e AST) e della bilirubina totale e i pazienti devono essere sottoposti ai tests per l'epatite B (HBV) e C (HCV). L'inizio del trattamento va evitato nei pazienti con livelli di ALT o AST ≥ 2 volte il limite superiore del valore normale (ULN) ed è controindicato nei pazienti con compromissione epatica preesistente (vedere paragrafo 4.3). Per i pazienti che risultano positivi ai test per l'infezione da HBV o HCV, si raccomanda di consultare un medico competente nel trattamento dell'HBV o dell'HCV. Va evitato l'inizio del trattamento in pazienti con anamnesi di patologie autoimmuni concomitanti diverse dalla sclerosi multipla.

I livelli sierici di transaminasi e di bilirubina totale del paziente devono essere monitorati almeno mensilmente e in modo quanto più ravvicinato possibile prima di ogni somministrazione e, se clinicamente indicato, con maggiore frequenza durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'ultima dose di Zinbryta. Si raccomanda di interrompere il trattamento nei pazienti che raggiungono livelli di ALT o AST > 3 volte l'ULN, indipendentemente dai livelli di bilirubina.

I pazienti devono essere informati del rischio di danno epatico, della necessità di un monitoraggio periodico e devono essere avvertiti di prestare attenzione a segni o sintomi indicativi di disfunzione epatica. Qualora un paziente sviluppi segni o sintomi indicativi di disfunzione epatica (ad esempio, nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, stanchezza, anoressia, o itterizia e/o urine scure), si raccomanda di misurare prontamente i livelli delle transaminasi sieriche, di interrompere la terapia con Zinbryta, ove necessario, e di indirizzare immediatamente il paziente ad un epatologo.

Qualora non si ottenga una risposta adeguata o il paziente non si sottoponga al monitoraggio programmato dei test della funzionalità epatica, si deve considerare la possibilità di interrompere la terapia.

Si deve usare cautela in caso di contemporanea somministrazione di Zynbryta con medicinali noti per il loro potenziale epatotossico, inclusi i medicinali senza obbligo di prescrizione e gli integratori erboristici, (vedere paragrafo 4.5).

Vedere il paragrafo 'Guida educazionale', sotto riportato, per avere dettagli sulla Linea Guida relativa alla Gestione del Rischio Epatico per i Medici e la Scheda per il Paziente, che si raccomandano di utilizzare con questo medicinale.

Guida educazionale
Tutti i medici che intendono prescrivere Zinbryta devono assicurarsi di conoscere la Linea Guida relativa alla Gestione del Rischio Epatico per i Medici, riguardante questo medicinale.

Il medico deve discutere il rischio di danno epatico con i pazienti e fornire loro la Scheda per il Paziente.

La Scheda informa i pazienti del rischio di danno epaticograve , nonché dei suoi possibili sintomi, in modo che siano consapevoli delle situazioni nelle quali devono contattare tempestivamente un operatore sanitario. Inoltre, la Scheda illustra la necessità di monitoraggio della funzionalità epatica ed educa il paziente circa l'importanza dell'aderenza agli esami del sangue mensili.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Reazioni cutanee
Con Zinbryta, sono stati riportati casi di reazioni cutanee, alcune delle quali gravi (ad esempio, eruzione esfoliativa, dermatite o eruzione cutanea tossica). Le reazioni cutanee si sono generalmente risolte con il trattamento medico standard, compreso il trattamento con steroidi per uso topico o sistemico. Qualora un paziente sviluppi un'eruzione cutanea diffusa o altamente infiammatoria, potrebbe rendersi necessario l'invio ad un dermatologo e l'interruzione del trattamento con Zinbryta (vedere paragrafo 4.8).

Depressione
Zinbryta deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disturbi depressivi pregressi o in atto. I pazienti trattati con Zinbryta devono essere avvertiti di riferire immediatamente, al proprio medico curante, qualsiasi sintomo di depressione insorgente o peggiorato e/o di ideazione suicidaria. Qualora un paziente sviluppi depressione severa e/o ideazione suicidaria, deve essere considerata l'interruzione del trattamento con Zinbryta (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni
Con Zinbryta, sono stati riportati casi di infezioni, alcuni dei quali gravi (ad esempio, polmonite e bronchite). Qualora si sviluppi un'infezione grave, potrebbe rendersi necessario sospendere la terapia con Zinbryta, fino a che l'infezione si sia risolta.

In pazienti trattati con Zinbryta, sono state riportate infezioni da tubercolosi . Nei pazienti che hanno avuto la tubercolosi o che vivono in zone endemiche della malattia, lo screening per la tubercolosi attiva deve essere eseguito prima di iniziare il trattamento, e i pazienti devono essere monitorati durante il trattamento.

Si deve considerare di ritardare l'inizio della terapia con Zinbryta nei pazienti con infezione grave, in fase attiva, (vedere paragrafo 4.8).

Zinbryta non è stato studiato in pazienti con sindromi da immunodeficienza.

Anemia emolitica autoimmune
In pazienti trattati con Zinbryta, è stata riportata anemia emolitica autoimmune che si è risolta con il trattamento standard e l'interruzione di Zinbryta.
Se un paziente sviluppa segni o sintomi di anemia emolitica autoimmune (ad es. pallore, stanchezza, urine scure, itterizia, dispnea), deve essere considerata la possibilità di consultare uno specialista e di interrompere Zinbryta (vedere paragrafo 4.8).

Patologie gastrointestinali
Con Zinbryta, sono stati riportati casi di colite. La colite è migliorata con l'interruzione di Zinbryta e il trattamento medico standard. È consigliabile indirizzare i pazienti che sviluppano i sintomi della colite (ad esempio, dolore addominale, febbre, diarrea prolungata), ad uno specialista (vedere paragrafo 4.8).

Linfopenia
Nei casi osservati durante gli studi clinici su Zinbryta, la linfopenia è stata per lo più da lieve a moderata ($\geq 500/mm^3$). Negli studi clinici con Zinbryta, non è stata osservata la linfopenia grave e prolungata ($<500/mm^3$), . Tuttavia, come precauzione, si raccomanda il monitoraggio completo dell'emocromo ogni 3 mesi.

Il rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), associato al trattamento con Zinbryta, non è stato stabilito.

Considerazioni correlate agli eccipienti

Questo medicinale contiene 0,14 mmol di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio" e può essere usato da pazienti sottoposti a dieta iposodica.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non si prevede che Zinbryta venga metabolizzato da enzimi epatici o sia soggetto ad eliminazione renale. Esistono dati limitati sull'uso contemporaneo di Zinbryta con terapie sintomatiche per la sclerosi multipla.

Danno epatico
Casi di danno epatico si sono verificati in pazienti che assumevano contemporaneamente Zinbryta ed altri medicinaliepatotossici, sebbene il ruolo di tali medicinali sia incerto. Si raccomanda cautela in caso di somministrazione di Zinbryta con medicinali noti per il loro potenziale epatotossico, inclusi medicinali senza obbligo di prescrizione e integratori erboristici(vedere paragrafo 4.4).

Immunizzazione
La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi, durante la terapia con Zinbryta, non è stata studiata. Si sconsiglia la vaccinazione con vaccini vivi, durante il trattamento e fino a 4 mesi dopo l'interruzione della terapia.

In uno studio clinico, i pazienti (n=90), in trattamento a lungo termine con Zinbryta, hanno prodotto una appropriata risposta immunitaria a un vaccino trivalente per l'influenza stagionale. La portata della risposta immunitaria al vaccino per l'influenza stagionale, nonché la percentuale di pazienti con sieroconversione e siero protezione, è risultata coerente con quelle osservate in popolazioni di volontari sani. I pazienti con Zinbryta possono ricevere vaccini non vivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
In donne in gravidanza, i dati relativi all'uso di Zinbryta sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Zinbryta non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che il beneficio potenziale giustifichi il rischio potenziale per il feto.

Allattamento
Dati tossicologici disponibili relativi a macachi cinomolghi in allattamento, hanno evidenziato l'escrezione di daclizumab nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Non è noto se Zinbryta sia escreto nel latte materno. Nonostante le IgG umane vengano secrete nel latte materno, i dati pubblicati suggeriscono che gli anticorpi nel latte materno, nella circolazione nel neonato e nel lattante non raggiungono quantità sostanziali. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Qualora, durante il trattamento con Zinbryta, una donna desideri allattare con latte materno, deve essere considerato il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità
Negli studi sugli animali, non è stato rilevato alcun impatto sulla fertilità maschile o femminile secondo valutazione tramite gli indici di fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non esistono dati sugli effetti di Zinbryta sulla fertilità nei soggetti umani.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zinbryta non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Nello studio controllato con placebo (lo studio SELECT), 417 pazienti hanno ricevuto Zinbryta (150 mg, n=208; 300 mg, n=209; ogni 4 settimane), per un periodo massimo di 1 anno. Nello studio

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

controllato con farmaco attivo (lo studio DECIDE), 919 pazienti hanno ricevuto Zinbryta (150 mg, ogni 4 settimane) e 922 pazienti hanno ricevuto interferone beta-1a intramuscolo (30 microgrammi alla settimana), per un minimo di 2 anni e un massimo di 3 anni.

Nei pazienti trattati con Zinbryta, le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione della terapia, sono state le reazioni epatiche, compreso l'aumento delle transaminasi sieriche (5%), e le reazioni cutanee (4%) (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse più comuni riporate per Zinbryta sono state eruzione cutanea, alanina aminotransferasi (ALT) aumentata, depressione, nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, influenza, dolore orofaringeo e linfoadenopatia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al medicinale (ADR), sono presentate secondo la terminologia MedDRA raccomandata nella classificazione per sistemi ed organi (MedDRA), in ordine di frequenza e incidenza. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse vengono presentate in ordine di gravità decrescente. L'incidenza delle reazioni avverse è espressa secondo le seguenti categorie:

- Molto comune (≥ 1/10)
- Comune (≥1/100, <1/10)
- Non comune (≥1/1.000, <1/100)
- Raro (≥1/10.000, <1/1.000)
- Molto raro (<1/10.000)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 1: Reazioni avverse riportate per Zinbryta 150mg

Classificazione per sistemi e organi	**Reazione avversa**	**Frequenza**
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie aereesuperiori†	Molto comune
	Nasofaringite†	Molto comune
	Polmonite	Comune
	Infezione delle vie respiratorie	Comune
	Bronchite	Comune
	Infezione virale	Comune
	Influenza†	Comune
	Laringite	Comune
	Tonsillite†	Comune
	Faringite	Comune
	Follicolite	Comune
	Rinite*	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia†	Comune
	Linfoadenite	Comune
	Anemia*	Comune
	Anemia emolitica autoimmune	Non comune
Disturbi psichiatrici	Depressione*	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore orofaringeo†	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite	Comune
	Dermatite allergica	Comune
	Eczema†	Comune
	Psoriasi	Comune
	Dermatite seborroica†	Comune
	Esfoliazione cutanea	Comune
	Eruzione cutanea*†	Comune
	Eruzione maculo-papulosa	Comune
	Acne†	Comune
	Eritema	Comune
	Prurito	Comune
	Cute secca	Comune
	Eruzione esfoliativa	Non comune
	Eruzione cutanea tossica	Non comune
	Eczema nummulare	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia*	Comune
Patologie epatobiliari	Transaminasi aumentate	Molto comune
	Epatite autoimmune	Non comune
	Epatite fulminante	Non nota
Esami diagnostici	Prova di funzionalità epatica anormale	Molto comune
	Conta linfocitaria diminuita	Comune

*Osservato con incidenza superiore al ≥2% rispetto al placebo

†Osservato con incidenza superiore al ≥2% rispetto a interferone beta-1a (intramuscolo)

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Descrizioni di reazioni avverse selezionate

Danno epatico

In pazienti trattati con Zinbryta si è manifestato danno epatico grave, inclusi casi fatali di epatite autoimmune e insufficienza epatica fulminante. Negli studi clinici, sono state osservate reazioni gravi, compresa l'epatite autoimmune, l'epatite e l'itterizia nell'1,7% dei pazienti.

Negli studi clinici, si sono osservati aumenti delle transaminasi sieriche, in qualsiasi momento durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'ultima dose di Zinbryta. Nella maggior parte dei pazienti tali aumenti sono stati moderati , al di sotto o fino a 3 volte l'ULN e si sono risolti spontaneamente. Negli studi clinici, è stato riportato un aumento dell'incidenza degli innalzamenti dei valori di ALT o AST, con maggiore frequenza in pazienti trattati con Zinbryta, rispetto al placebo o a interferone beta-1a (intramuscolo). L'incidenza di interruzione della terapia a causa di disturbi epatici correlati al medicinale, è stata del 5% nei pazienti trattati con Zinbryta e del 4% con interferone beta-1a (intramuscolo).

Tabella 2. Incidenze cumulative dei picchi di aumento dei valori di ALT o AST (sulla base dei dati di laboratorio), osservate negli studi clinici

	Daclizumab 150 mg (N = 1943)	Interferone beta-1a (N = 922)	Placebo (N = 204)
Esposizione totale (soggetto/anno)	7011	1884	210
≥ 3 volte l'ULN	13,6%	8,5%	3,4%
> 5 volte l'ULN	9,0%	3,4%	0,5%
> 10 volte l'ULN	4,3%	1,3%	0,0%
> 20 volte l'ULN	1,4%	0,4%	0,0%
AST o ALT ≥ 3 volte ULN e bilirubina totale ≥ 2 volte ULN	0,77%	0,1%	0,5%

Reazioni cutanee
Negli studi clinici, Zinbryta ha aumentato l'incidenza delle reazioni cutanee [18% rispetto al 13% (placebo); 37% rispetto al 19% (interferone beta-1a, intramuscolo)] e delle reazioni cutanee gravi [<1% rispetto allo 0% (placebo); 2% rispetto a <1% (interferone beta-1a, intramuscolo)] rispetto al placebo e a interferone beta-1a (intramuscolo).

Le reazioni cutanee più comuni sono state eruzione cutanea, dermatite ed eczema. La maggioranza dei pazienti ha manifestato reazioni cutanee di gravità da lieve a moderata. Nei pazienti trattati con Zinbryta, l'interruzione della terapia a causa di reazioni cutanee è stata del 4%.

Depressione
Negli studi clinici, Zinbryta ha aumentato l'incidenza della depressione [5% rispetto a 1% (placebo); 8% rispetto al 6% (interferone beta-1a, intramuscolo)]; con Zinbryta, l'incidenza di reazioni gravi di depressione è stata di <1%.

Infezioni
Negli studi clinici, Zinbryta ha aumentato l'incidenza delle infezioni [50% rispetto al 44% (placebo) e 65% rispetto al 57% (interferone beta-1a, intramuscolo)] e delle infezioni gravi [3% rispetto a 0% (placebo); 4% rispetto al 2% (interferone beta-1a, intramuscolo)] rispetto al placebo e ad interferone beta-1a (intramuscolo). La tipologia più comune di infezioni sono state le infezioni del tratto respiratorio superiore e le infezioni virali. La durata mediana è stata simile tra i gruppi in trattamento. Il tasso delle infezioni e delle infezioni gravi non è aumentato nel tempo. La maggior parte dei pazienti con infezioni ha continuato la terapia con Zinbryta. L'interruzione della terapia con Zinbryta a causa delle infezioni è stata di <1%.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Anemia emolitica autoimmune
Negli studi clinici, l'anemia emolitica autoimmune è stata segnalata in < 1% dei pazienti trattati con Zinbryta.

Patologie gastrointestinali
Negli studi clinici, è stato riportato un aumento dell'incidenza di colite grave (<1%) in pazienti trattati con Zinbryta.

Linfoadenopatia
Negli studi clinici, Zinbryta ha aumentato l'incidenza di linfoadenopatia, la cui insorgenza si è manifestata nell'arco del periodo di trattamento. Nei pazienti trattati con Zinbryta, l'interruzione della terapia a causa di linfoadenopatia è stato di <1%. La maggior parte dei pazienti con linfoadenopatia ha continuato la terapia con Zinbryta, e la maggioranza dei casi si è risolta entro 3 mesi.

Immunogenicità
Nello studio DECIDE (vedere paragrafo 5.1), i pazienti sono stati sottoposti a test per gli anticorpi anti-farmaco (daclizumab) alla 4° settimana e successivamente ogni 3 mesi circa. Sono stati osservati anticorpi anti-farmaco e anticorpi neutralizzanti, derivanti dal trattamento, rispettivamente, nel 19% (175/913) e nell'8% (71/913) dei pazienti in studio. Nella maggioranza dei casi, le risposte anticorpali anti-farmaco derivanti dal trattamento, sono state transitorie (12% [110/913]) e, per la restante minoranza, (7% [65/913]) sono state persistenti. Tra i pazienti valutabili, le risposte con anticorpi neutralizzanti derivanti dal trattamento, sono state in maggioranza transitorie (6% [56 di 913]), mentre il 2% dei pazienti (15 di 913) ha manifestato risposte persistenti. Le risposte anticorpali anti-farmaco e anticorpi neutralizzanti derivanti dal trattamento, si sono verificate prevalentemente durante il primo anno di trattamento e la loro frequenza è diminuita con la prosecuzione del trattamento con Zinbryta.

Nei pazienti con anticorpi neutralizzanti, la *clearance* di daclizumab è aumentata in media del 19% (vedere paragrafo 5.2). Non vi è stata alcuna correlazione apparente tra lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti e anticorpi anti-farmaco e la risposta clinica, le reazioni avverse o il profilo farmacodinamico di daclizumab.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza riferita al sovradosaggio, è limitata. La sicurezza delle dosi al di sopra di 300 mg, somministrate per via sottocutanea, e di 400 mg somministrate per via endovenosa, non è stata valutata. Le dosi inferiori a tale livello sono state ben tollerate, senza evidenze di tossicità acuta. Nei pazienti con SM si prevede che, oltre tali livelli, le potenziali reazioni avverse siano coerenti con il profilo di sicurezza per daclizumab.

Gestione
In caso di sovradosaggio, i pazienti possono necessitare di appropriate cure mediche e devono ricevere un'adeguata terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori delle interleuchine,
codice ATC: L04AC01

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Meccanismo d'azione

Daclizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato, che si lega a CD25 (IL-2Rα) e inibisce il legame tra IL-2 e CD25. Daclizumab modula il segnale dell'IL-2 bloccando il segnale del recettore dell' IL-2 ad alta affinità, CD25-dipendente, con conseguente disponibilità di maggiori livelli di IL-2 per il segnale attraverso il recettore dell'IL-2 ad affinità intermedia. Gli effetti fondamentali di tale modulazione della via del segnale dell'IL-2, potentialmente correlati, nella SM, agli effetti terapeutici di daclizumab, comprendono l'antagonismo selettivo delle risposte delle cellule-T attivate, e l'espansione delle cellule immunoregolatorie $CD56^{bright}$ *"natural killer"* (NK), che hanno mostrato di diminuire selettivamente i linfociti T attivati. Si ritiene che tali effetti immunomodulatori di daclizumab possano contribuire alla riduzione della patologia del SNC nella sclerosi multipla e possano, pertanto, ridurre le recidive e la progressione della disabilità.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici, gli effetti farmacodinamici di Zinbryta 150 mg, somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane, sono risultati coerenti con la modulazione della segnalazione di IL-2, come è stato evidenziato dalla rapida e sostenuta saturazione dei recettori CD25 target sulle cellule T circolanti e un sostenuto aumento di circa il doppio della concentrazione sierica di IL-2. Inoltre, è stato osservato un aumento delle cellule $CD56^{bright}$ NK e una diminuzione delle cellule T regolatorie (definite come cellule T $CD4^{+}CD127^{low}FoxP3^{+}$) entro 2 settimane dalla prima dose, con un sostenuto aumento, durante la fase di trattamento, di 5 volte del numero delle cellule $CD56^{bright}$ NK, rispetto al basale e una diminuzione di circa il 60% delle cellule T regolatorie e con ritorno ai livelli basali circa 20-24 settimane dopo l'ultima dose. Durante il trattamento con Zinbryta, le medie delle conte cellulari dei maggiori sottogruppi immunitari (cellule T, B, e NK) sono rimaste entro intervalli normali; durante il primo anno di trattamento, la conta linfocitaria totale, quella delle cellule T e B, è diminuita in media di ≤10%, rispetto al basale. Le conte linfocitarie totali sono ritornate ai livelli basali circa 8-12 settimane dopo l'ultima dose di Zinbryta (150mg). Nello studio SELECT, Conte linfocitarie totali $<0,8x10^{9}$ cellule/L ([Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE] Grado 2; almeno una misurazione), si sono verificate nel 4% dei pazienti trattati con placebo e nel 5% dei pazienti trattati con Zinbryta, mentre nello studio DECIDE, nel 9% dei pazienti trattati con interferone beta-1a (intramuscolo) e nell'8% dei pazienti trattati con Zinbryta. Le conte delle cellule NK totali sono aumentate di circa 1,5 volte in conseguenza della variazione nelle cellule $CD56^{bright}$ NK.

Efficacia e sicurezza clinica

Nei pazienti con RMS, l'efficacia di Zinbryta è stata dimostrata in due studi (SELECT e DECIDE). Lo studio SELECT era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con Zinbryta 150 mg (n=208), oppure 300 mg (n=209), rispetto al placebo (n=204), ogni 4 settimane per 52 settimane. Lo studio DECIDE era uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con farmaco attivo, con Zinbryta 150 mg ogni 4 settimane (n=919), rispetto a interferone beta-1a (intramuscolo) 30 microgrammi alla settimana (n=922), per un minimo di 2 e un massimo di 3 anni (da 96 a 144 settimane). I disegni degli studi e le caratteristiche di base sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3: Disegno dello studio e caratteristiche di base per lo studio SELECT e lo studio DECIDE

Nome dello studio	**SELECT**	**DECIDE**
Disegno dello studio		
Durata del Trattamento	52 settimane	Da 96 a 144 settimane
Storia della patologia	Pazienti con RMS, con almeno 1 ricaduta [clinica e/o risonanza magnetica (RM)] durante l'anno, precedente la randomizzazione e con punteggio EDSS tra 0 e 5,0. Per DECIDE, si richiedevano almeno 2 recidive (una delle quali recidiva clinica) entro i 3 anni precedenti	

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Caratteristiche di base		
Età media (anni)	35,7	36,3
Durata media della patologia (anni)	4,1	4,2
Numero medio di recidive nei 12 mesi precedenti lo studio	1,4	1,6
Punteggio mediano EDSS	2,5	2,0
Percentuale con EDSS ≥ 3,5	36%	30%
Percentuale con ≥ 1 lesione captante Gd (media)	44% (1,8)	46% (2,1)
Percentuale ≥ 2 recidive nell'anno precedente lo studio	31%	46%
Percentuale di pazienti precedentemente trattati con DMT (disease-modifying therapy)	20%	41%

I risultati dello studio SELECT sono presentati nella Tabella 4. Il trattamento con Zinbryta 150 mg ogni 4 settimane, ha ridotto significativamente il tasso annualizzato di recidiva (ARR) e il rischio di recidiva, rispetto al placebo. Inoltre, nei pazienti trattati con Zinbryta, è stato osservato un effetto statisticamente significativo sulla progressione della disabilità confermata a 24 settimane, con rapporto di rischio *(hazard ratio)* di 0,24 [IC al 95%: 0,09; 0,63]. La dose da 300 mg non ha fornito ulteriori benefici rispetto alla dose da 150 mg.

Tabella 4: Risultati clinici e di RM dello studio SELECT (a 52 settimane)

	Placebo	**Zinbryta 150 mg**	**Valore p**
Endpoints clinici			
Numero di pazienti	196	201	
Tasso annualizzato di recidive Rapporto di rischio *(hazard ratio)** [IC al 95%]	0,458	0,211 0,461 [0,318; 0,668]	p<0,0001
Percentuale di pazienti senza recidive Rapporto di rischio *(hazard ratio)* [IC al 95%]	64%	81% 0,45 [0,30; 0,67]	p<0,0001
Percentuale di progressione della disabilità, confermata a 24 settimane Rapporto di rischio *(hazard ratio)* [IC al 95%]	11%	2,6% 0,24 [0,09; 0,63]	p=0,0037
Percentuale con progressione della disabilità confermata a 12 settimane Rapporto di rischio *(hazard ratio)* [IC al 95%]	13%	6% 0,43 [0,21; 0,88]	p=0,0211
Variazione media del punteggio della scala di impatto fisico MSIS-29	Peggioramento di 3,0 punti	Miglioramento di 1,0 punti	p=0,0008

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Endpoint di risonanza magnetica (RM) #			
Numero medio di lesioni iperintense in T2 nuove o ingrantite recentemente Tasso medio di lesioni [IC al 95%]	8,13	2,4 0,30 [0,22; 0,40]	 p<0,0001
Numero medio di nuove lesioni in T1 captanti Gadolinio tra 8 e 24 settimane (agli esami di RM mensili) Tasso medio di lesioni [IC al 95%]	4,79	1,46 0,31 [0,20; 0,48]	 p<0,0001

* Rapporto di rischio *(hazard ratio)*relativo del rischio di recidiva
#L'analisi tramite RM ha utilizzato un insieme di dati valutabili per ciascun endpoint; T1 Gd-captanti: popolazione a RM intensiva

La Tabella 5 e le Figure 1-2 riportano i risultati dello studio DECIDE. Zinbryta ha ridotto in modo significativo l'ARR e il rischio di recidiva, rispetto ai pazienti trattati con interferone beta-1a (intramuscolo). Inoltre, nei pazienti trattati con Zinbryta, è stato osservato un effetto statisticamente significativo sulla progressione della disabilità confermata a 24 settimane, con rapporto di rischio *(hazard ratio)* di 0,73 [IC al 95%: 0,55, 0,98]. Alla settimana 96, Zinbryta ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del numero di lesioni iperintense in T2, nuove o recentemente ingranditesi, del numero di nuove lesioni T1 captanti Gadolinio e del numero medio di nuove lesioni T1 ipointense. Inoltre, Zinbryta ha ridotto il peggioramento, clinicamente significativo, dell'impatto fisico della SM riportato dai pazienti, (peggioramento ≥7,5 punti, rispetto al basale, alla settimana 96, nel punteggio della scala di impatto fisico MSIS-29), rispetto a interferone beta-1a (intramuscolo).

Tabella 5: Risultati clinici e di RM dello studio DECIDE (da 96 a 144 settimane)
(I valori si riferiscono ai risultati a 96 settimane, se non diversamente specificato)

	Interferone beta-1a (intramuscolo) 30 microgrammi	**Zinbryta 150 mg**	**Valore p**
Endpoint clinici			
Numero di pazienti	922	919	
Tasso annualizzato di recidive* Rapporto di rischio *(hazard ratio)** [IC al 95%]	0,393	0,216 0,550 [0,469; 0,645]	 p<0,0001
Percentuale di pazienti senza recidive Rapporto di rischio *(hazard ratio)*#* [IC al 95%]	59%	73% 0,59 [0,50; 0,69]	 p<0,0001
Percentuale con progressione della disabilità confermata a 24 settimane Rapporto di rischio *(hazard ratio)** [IC al 95%]	12%	9% 0,73 [0,55; 0,98]	 p=0,03
Percentuale con progressione della disabilità confermata a 12 settimane	14%	12%	

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Rapporto di rischio *(hazard ratio)** [IC al 95%]		0,84 [0,66; 1,07]	p=0,16
Percentuale di pazienti con peggioramento clinicamente significativo del punteggio nella scala di impatto fisico MSIS-29 (≥7,5 punti) Odds ratio [IC al 95%]	23%	19% 0,76 [0,60; 0,95]	p=0,018
Endpoint di risonanza magnetica (RM)†			
Numero medio di lesioni iperintense in T2 nuove o ingrandite recentemente Tasso medio di lesioni[IC al 95%]	9,44	4,31 0,46 [0,39; 0,53]	p<0,0001
Numero medio di nuove lesioni in T1 captanti Gadolinio Odds ratio [IC al 95%]	1,0	0,4 0,25 [0,20; 0,32]	p<0,0001
Numero medio di nuove lesioni ipointense in T1 Tasso medio di lesioni [IC al 95%]	4,43	2,13 0,48 [0,42; 0,55]	p<0,0001

*Tassi e riduzioni del rischio/endpoints sono calcolati nell'arco del periodo di trattamento fino a 144 settimane.
Hazard ratio del rischio di recidiva.
† L'analisi tramite RM ha utilizzato un insieme di dati valutabili per ciascun endpoint

Le analisi dei sottogruppi degli studi SELECT e DECIDE hanno dimostrato un effetto coerente di Zinbryta rispetto al placebo e a interferone beta-1a (intramuscolo) tra i diversi sottogruppi, definiti secondo le caratteristiche demografiche e della SM. Nell'analisi dei sottogruppi dello studio DECIDE, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa dell'ARR, rispetto all'interferone beta-1a (intramuscolo) e del numero di lesioni in T2 iperintense, nuove o recentemente ingranditesi, tra i diversi sottogruppi (sesso, età, precedente terapia modificante la malattia per la SM, e livelli di attività della malattia).

Sebbene l'effetto sulla progressione della disabilità è stato osservato principalmente in pazienti con EDSS al basale <3,5, è stata mostrata evidenza di efficacia nei pazienti con SM recidivante secondaria progressiva (SPMS), definita da EDSS al basale ≥ 3,5 e almeno uno dei seguenti tre parametri: peggioramento del punteggio EDSS confermato a 24 settimane, o peggioramento ≥ 20% del Timed 25-foot Walk (T25FW), o peggioramento ≥ 20% del 9-Hole Peg Test (9-HPT).

<u>Efficacia nei pazienti con elevata attività di malattia</u>

L'elevata attività di malattia era definita come segue:

- Pazienti con 2 o più recidive in 1 anno, e con 1 o più lesioni captanti Gd all'esame di RM cerebrale, o
- Pazienti non responsivi ad un precedente ed adeguato ciclo terapeutico completo (almeno un anno di trattamento) con terapia modificante la malattia (DMT), con almeno 1 recidiva, in corso

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

di terapia, nell'anno precedente e almeno 9 lesioni iperintense in T2, all'esame di RM del cranio, o almeno 1 lesione captante Gd, o con tasso di recidive nell'anno precedente invariato o aumentato rispetto ai precedenti 2 anni.

I dati dello studio clinico DECIDE hanno dimostrato effetti del trattamento coerenti nel sottogruppo ad elevata attività di malattia. Zinbryta (n=404) ha portato a riduzioni dell'ARR (rate ratio 0,52 [95% IC: 0,42; 0,64], p<0,0001), del numero di lesioni in T2 iperintense, nuove o recentemente ingranditesi (tasso medio di lesioni 0,46 [95% IC: 0,37; 0,57], p<0,0001), e della progressione della disabilità confermata a 24 settimane (hazard ratio 0,60 [95% IC: 0,40; 0,89], p=0,012), rispetto ad interferone beta-1a (intramuscolo) (n=440).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Figura 1: Percentuale di pazienti senza recidive (studio DECIDE)

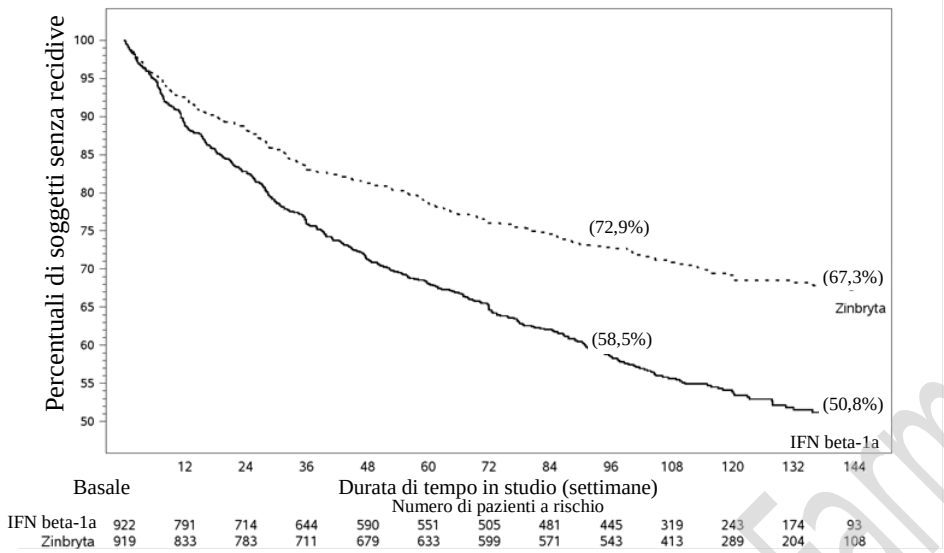
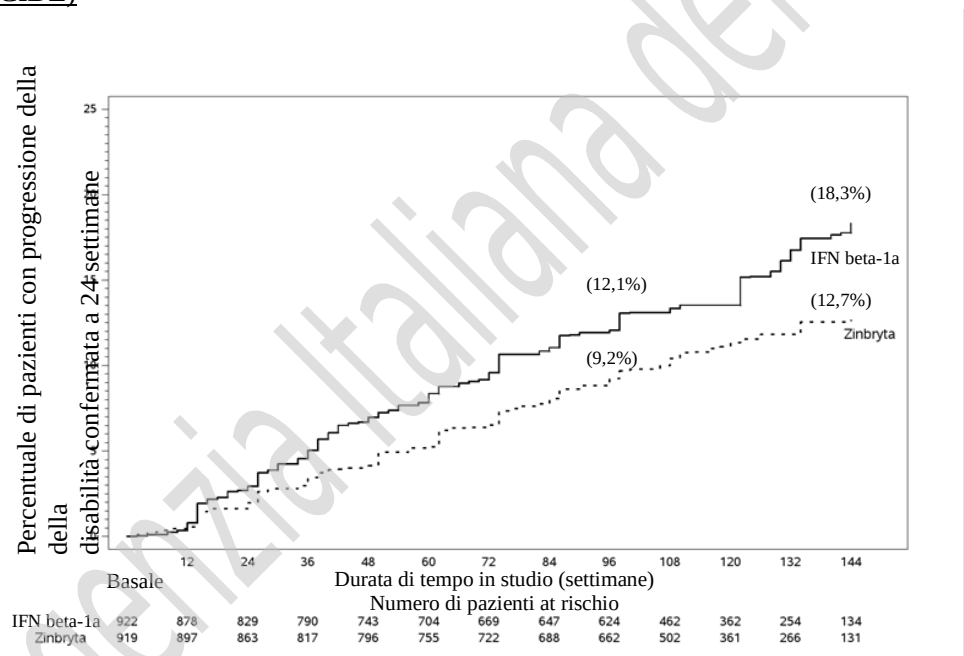


Figura 2: Percentuale di pazienti con progressione della disabilità confermata a 24 settimane (studio DECIDE)



Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zinbryta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di daclizumab è ben descritta da un modello bi compartimentale, con assorbimento ed eliminazione di primo ordine.

Assorbimento
A seguito della somministrazione sottocutanea di daclizumab, il tempo mediano per raggiungere le concentrazioni sieriche massime (T_{max}) variava da 5 a 7 giorni. La biodisponibilità assoluta di daclizumab 150 mg, somministrato per via sottocutanea, è stata di circa il 90%, sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione della somministrazione sottocutanea ed endovenosa nei diversi studi.

Distribuzione
A seguito della somministrazione sottocutanea di daclizumab 150 mg ogni 4 settimane, le concentrazioni sieriche di daclizumab allo stato stazionario venivano raggiunte alla 4ª dose e l'accumulo di daclizumab era di circa 2,5 volte rispetto a quello di una dose singola. Allo stato stazionario, i valori medi di concentrazione sierica massima (C_{max}), concentrazione sierica minima (C_{min}) e area sotto la curva concentrazione sierica-tempo di daclizumab, nell'intervallo tra somministrazioni (AUC_{tau}) erano, rispettivamente, circa 30 microgrammi/ml, 15 microgrammi/ml e 640 microgrammi/ml/giorno, , con una variabilità tra pazienti (% CV) di circa il 40%.

Sulla base di diversi studi di analisi di farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione di daclizumab, allo stato stazionario, è di 6,34 l, in un paziente con peso corporeo di 68 kg (mediana approssimativa dei pazienti valutati). Questo piccolo volume di distribuzione indica che daclizumab è principalmente confinato agli spazi vascolari e interstiziali.

Biotrasformazione
L'esatto processo metabolico di daclizumab non è stato caratterizzato. In quanto anticorpo monoclonale IgG1, si ipotizza che daclizumab venga catabolizzato a peptidi e aminoacidi, allo stesso modo come per la IgG endogena. Non si prevede un metabolismo di daclizumab mediato dagli enzimi epatici, come gli isoenzimi CYP (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione
In quanto anticorpo monoclonale IgG1, non è previsto che daclizumab sia soggetto ad eliminazione renale.

Sulla base di diversi studi di analisi di farmacocinetica di popolazioni , la clearance di daclizumab è di 0,212 l/giorno, con un valore di emivita terminale di circa 21 giorni. Nei pazienti che hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti, la clearance di daclizumab era, in media, superiore del 19% (vedere paragrafo 4.8 Immunogenicità).

Linearità/Non linearità
Coerentemente con i risultati degli studi individuali, un'analisi di farmacocinetica di popolazione, ha indicato, nei diversi studi, che l'esposizione a daclizumab è più che proporzionale alla dose, nell'intervallo di dosaggio da 50 mg a 100 mg, per via sottocutanea, ed è proporzionale alla dose nell'intervallo di dosaggio da 100 mg a 300 mg, per via sottocutanea.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)
Entro i regimi studiati di daclizumab 150 mg e 300 mg, somministrato per via sottocutanea, ogni 4 settimane in pazienti con SM, non è stata osservata una chiara relazione tra l'esposizione a daclizumab e gli endpoints di efficacia clinica (ARR, lesioni in T2 e lesioni captanti Gd) o gli endpoints di sicurezza d'interesse (stato di infezioni gravi, reazioni avverse cutanee moderate o gravi, e valori di AST/ALT > 5 volte l'ULN).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazioni speciali

Danno renale o compromissione epatica
Nei pazienti con danno renale o compromissione epatica, non sono stati condotti studi per la valutazione della farmacocinetica di daclizumab. Non è previsto che daclizumab sia soggetto a eliminazione renale o sia metabolizzato dagli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.2).

Peso
Sulla base di diversi studi di analisi di farmacocinetica di popolazioni, nella clearance di daclizumab, il peso corporeo influiva per meno del 40% sulla variabilità tra pazienti. Nell'efficacia clinica o nella sicurezza, nello studio DECIDE non sono state osservate differenze significative tra i sottogruppi di pazienti con SM, sulla base del quartile di peso.

Età e sesso
Sulla base di diversi studi di analisi di farmacocinetica di popolazioni,, la farmacocinetica di daclizumab non era influenzata dall'età (intervallo: da 18 a 66 anni; n=1670) o dal sesso (n=567 maschi e 1103 femmine).

Etnia
Non sono state osservate differenze nella farmacocinetica tra volontari sani giapponesi e caucasici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici di sicurezza sono stati condotti su macachi cinomolghi ,per via della specificità di specie ,in quanto daclizumab si lega soltanto ai CD25 nei soggetti umani o nei primati.

Carcinogenesi
Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità di daclizumab. In due studi su primati della durata di 9 mesi, non sono stati osservati tessuti pre-neoplastici o neoplastici.

Mutagenesi
Non sono stati condotti studi sulla genotossicità.

Tossicità riproduttiva
Daclizumab non ha influito sulla capacità riproduttiva dei maschi e delle femmine di macachi cinomolghi (AUC, nelle femmine e nei maschi, rispettivamente, fino a 85 e 100 volte superiore all'esposizione alla dose clinica). Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo del feto e non vi sono state evidenze di teratogenicità. Daclizumab non ha influito sullo sviluppo peri- e post-natale della prole, dalla nascita fino a 6 mesi. In questi studi, l'esposizione (AUC) variava da 55 a 140 volte quella osservata con la dose clinica. Daclizumab è stato rilevato nel latte di 11/14 primati in allattamento, a livelli <0,122% rispetto ai livelli sierici materni, e non sono state osservate reazioni avverse nella prole.

Tossicologia
In due studi della durata di 9 mesi, condotti su macachi cinomolghi, daclizumab è stato somministrato per via sottocutanea a dosi bisettimanali di 10-200 mg/kg.
La somministrazione cronica di daclizumab, a tutte le dosi, ha aumentato l'incidenza di effetti cutanei (rispetto a quanto osservato negli animali del gruppo di controllo). Tali effetti (chiazze di pelle secca, arrossata, gonfia, rispetto al gruppo di controllo, microscopicamente correlate ad acantosi/ipercheratosi e infiammazione da sub-acuta a cronica), sono stati caratterizzati prevalentemente come lievi o moderati, mentre un solo caso è stato valutato grave.

Un aumento dose-dipendente dell'incidenza di aggregati microgliali, al di sopra del livello basale, è stato osservato nel cervello e nella colonna vertebrale di primati trattati con dose ≥35 mg/kg, (AUC 27 volte superiore alla dose clinica). Evidenze di reversibilità sono state osservate a seguito di un periodo di recupero fino a 12 settimane. Nei primati, l'incidenza o la gravità degli aggregati

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

microgliali non sono aumentate con il prolungamento della terapia e tali aggregati non sono stati associati a danno neuronale o a effetti neurocomportamentali. Nei primati, un piccolo sottogruppo di aggregati microgliali è stato associato a microemorragie, ma senza evidenti sequele funzionali.

Studi sperimentali in vitro indicano che gli aggregati microgliali non sono dovuti a un effetto diretto di daclizumab sulle cellule microgliali, ma probabilmente sono attribuibili a un aumento della biodisponibilità locale di IL-2.

Non è nota la rilevanza clinica degli aggregati microgliali; tuttavia, nei primati non sono stati osservati effetti neurologici deleteri attribuiti ai mutamenti microscopici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio succinato
Acido succinico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Zinbryta può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30°C), nella confezione originale, per 30 giorni.
Non riporre Zinbryta in frigorifero dopo averlo riscaldato a temperatura ambiente.
Zinbryta deve essere gettato via se è stato conservato fuori dal frigorifero per più di 30 giorni in totale, o se non si è sicuri di quanto tempo sia stato conservato a temperatura ambiente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Vedere paragrafo 6.3 per ulteriori informazioni sulla conservazione a temperatura ambiente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una siringa preriempita di vetro (Tipo 1), dotata di tappo di gomma e copriago rigido in materiale termoplastico, contenente 1 ml di soluzione. La siringa è dotata di un ago già inserito da 29 gauge e 12,7 mm.

Contenuto delle confezioni:
- Confezione contenente una siringa preriempita da 150 mg.
- Confezione multipla per 3 mesi di trattamento, contenente tre siringhe preriempite da 150 mg (3 scatole contenenti 1 siringa ciascuna).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Una siringa preriempita di Zinbryta è contenuta all'interno di un iniettore a penna con funzionamento a molla, denominato Zinbryta Pen. La siringa contenuta nella penna è una siringa preriempita di vetro (Tipo 1), dotata di tappo di gomma e copriago rigido in materiale termoplastico, contenente 1 ml di soluzione. La siringa è dotata di un ago già inserito da 29 gauge e 12,7 mm.

Contenuto delle confezioni:
- Confezione contenente una penna preriempita da 150 mg.
- Confezione multipla per 3 mesi di trattamento contenente tre penne preriempite da 150 mg (3 scatole contenenti 1 penna ciascuna).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1 luglio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
STATI UNITI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Linea Guida di Gestione del Rischio Epatico per i Medici, Scheda per il Paziente e Modulo Informativo

Prima del lancio di Zinbryta in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educazionale, comprese le comunicazioni con i media, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro dell'UE in cui Zinbryta è commercializzato, a tutti i medici prescrittori sia fornito un pacchetto educazionale, finalizzato a prevenire e/o minimizzare il rischio di danno epatico grave (potenzialmente rischioso per la vita, o fatale) e ad informare i pazienti in merito all'imprevedibilità di tali eventi, e contenente gli elementi di seguito indicati:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e foglio illustrativo;
- Linea Guida di Gestione del Rischio Epatico per i Medici;
- Scheda per il Paziente;
- Modulo Informativo.

La Linea **Guida di Gestione del Rischio Epatico per i Medici,** deve informare gli operatori sanitari in merito a:

- Il rischio di danno epatico grave, imprevedibile e potenzialmente fatale, in qualsiasi momento durante il trattamento e fino a diversi mesi dopo l'ultima dose;
- La controindicazione in tutti i pazienti con epatopatia o compromissione epatica, preesistenti;
- La raccomandazione di non iniziare il trattamento in pazienti affetti da patologie autoimmuni (diverse dalla sclerosi multipla);
- La necessità di eseguire i test per l'epatite B e C prima di iniziare il trattamento, e di raccomandare ai pazienti che risultano positivi ai test per l'infezione da HBV o HCV di consultare un medico esperto nel trattamento di tali patologie;
- La raccomandazione di non iniziare il trattamento con Zinbryta in pazienti con valori di ALT o AST ≥ 2 volte l'ULN e di interrompere il trattamento in pazienti con valori di ALT o AST > 3 volte l'ULN;
- L'importanza di monitorare la funzionalità epatica (livelli di AST, ALT e bilirubina totale) almeno mensilmente (o con maggiore frequenza, se clinicamente indicato), in maniera quanto più ravvicinata possibile prima di ogni somministrazione del trattamento e per un periodo fino a sei mesi dopo l'ultima dose;
- La gestione dei pazienti trattati con Zinbryta, che presentano segni e sintomi di potenziale danno epatico, include l'interruzione del trattamento, la potenziale considerazione di una terapia supplementare ed il sollecito invio del paziente a un epatologo;
- La necessità di agire con cautela riguardo al contemporaneo uso di altre terapie farmacologiche epatotossiche;

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- La necessità di fornire al paziente la Scheda per il Paziente e il Modulo Informativo, discuterne il contenuto prima di iniziare il trattamento con Zinbryta, informandolo riguardo al rischio di danno epatico, alla necessità di un monitoraggio periodico e ai segni o sintomi indicativi di compromissione epatica.

La **Scheda per il Paziente** deve:

- Essere progettata per permettere al medico di presentare le informazioni in modo semplice al paziente;
- Informare i pazienti in merito al rischio di danno epatico grave, imprevedibile e potenzialmente fatale, in qualsiasi momento durante il trattamento e fino a diversi mesi dopo il trattamento;
- Informare i pazienti della necessità di monitorare la funzionalità epatica durante il trattamento e per un periodo fino a 6 mesi dopo l'ultima dose di Zinbryta;
- Istruire il paziente sull'importanza di:
    - Sottoporsi ai tests della funzionalità epatica con cadenza mensile (o con maggiore frequenza, se clinicamente indicato durante il trattamento);
    - Riconoscere i sintomi e i segni di un possibile danno epatico, in modo da essere consapevole delle situazioni nelle quali è necessario contattare tempestivamente il medico;

Il **Modulo Informativo** ha lo scopo di fornire ai pazienti informazioni in merito al rischio di danno epatico grave e deve contenere i seguenti elementi:

- Prima di (ri)iniziare il trattamento, conferma di:
    - Un colloquio tra il medico e il paziente, riguardo al rischio di danno epatico grave e potenzialmente fatale e alla natura imprevedibile di tali reazioni, nonché in merito alla possibilità di dover cambiare trattamento in caso di livelli di ALT o AST > 3 volte l'ULN;
    - Comprensione da parte del paziente delle informazioni fornite relative al rischio;
    - Ricezione di una copia del Modulo Informativo;
    - Ricezione della Scheda per il Paziente;
- Importanza di monitorare la funzione epatica almeno mensilmente nel corso del trattamento (o con maggiore frequenza, se clinicamente indicato) e per un periodo fino a 6 mesi dopo l'ultima dose;
- Importanza di rilevare segni e sintomi che potrebbero indicare un danno epatico e, in caso di loro comparsa, di contattare immediatamente il proprio medico;
- Dati del paziente, firma e data
- Nome del medico prescrittore, firma e data.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco