

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

Pr ZINBRYTA^{MC}

Daclizumab bêta

Solution injectable, 150 mg/mL

Immunomodulateur

Seuls les médecins qui connaissent suffisamment la sclérose en plaques et qui se sont familiarisés avec l'efficacité et l'innocuité de ZINBRYTA^{MC} peuvent utiliser ZINBRYTA^{MC}.

Biogen Canada Inc.
90, chemin Burnhamthorpe Ouest, bureau 1100
Mississauga, ON L5B 3C3

Date de rédaction :
Le 16 décembre 2016

Date de révision :
Le 15 novembre 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 220549

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	20
SURDOSAGE	22
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	24
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	24
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
ESSAIS CLINIQUES	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
TOXICOLOGIE	31
RÉFÉRENCES	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	34

Pr **ZINBRYTA**^{MC}

Daclizumab bêta

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection sous-cutanée	Seringue préremplie/ 150 mg/mL Auto-injecteur prérempli/150 mg/mL	Aucun n'est cliniquement important. <i>Pour une liste complète, consulter la section intitulée Présentation, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

ZINBRYTA (daclizumab bêta) est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé (isotype d'immunoglobuline humaine G1) qui se lie à la molécule CD25, la sous-unité alpha (interleukine [IL]-2R α) du récepteur de haute affinité pour l'IL-2, et qui module ainsi la signalisation des récepteurs à l'IL-2.

Conçu pour une administration par voie sous-cutanée, ZINBRYTA est fourni sous forme de liquide stérile incolore ou légèrement jaune, transparent ou légèrement opalescent, sans agent de conservation.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ZINBRYTA (daclizumab bêta) est indiqué pour le traitement des formes évolutives et rémittentes de la sclérose en plaques (SEP) chez les patients adultes qui n'ont pas répondu adéquatement à un, ou plus d'un, des autres traitements indiqués pour la SEP ou ne peuvent les tolérer (voir ESSAIS CLINIQUES).

L'innocuité et l'efficacité de ZINBRYTA n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une sclérose en plaques progressive primaire ou secondaire.

En raison du risque d'atteinte hépatique, l'utilisation de ZINBRYTA doit s'accompagner d'évaluations régulières de la fonction hépatique, conformément aux MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ci-après.

ZINBRYTA s'obtient uniquement par l'entremise d'un programme de distribution contrôlée, soit le programme de soutien Biogen UNI[®]. En vertu de ce programme, seuls les prescripteurs et les pharmacies qui y sont inscrits peuvent prescrire et distribuer le produit. De plus, pour recevoir

ZINBRYTA (une injection par mois seulement), les patients doivent être inscrits au programme de soutien Biogen UNI[®], doivent avoir été mis au courant des risques de ZINBRYTA et doivent satisfaire à tous les critères d'admissibilité au programme de soutien Biogen UNI[®], notamment en faisant vérifier leurs taux d'enzymes hépatiques avant la prochaine dose de ZINBRYTA.

Veillez composer le numéro sans frais 1 855 676-6300 pour accéder au programme.

Gériatrie (> 65 ans) :

Les études cliniques sur ZINBRYTA ne comprenaient pas de patients âgés de plus de 65 ans pour déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle des patients plus jeunes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de ZINBRYTA chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

CONTRE-INDICATIONS

ZINBRYTA est contre-indiqué chez les patients présentant :

- une hépatopathie ou une atteinte hépatique préexistante, notamment des taux d'ALT ou d'AST au moins le double de la LSN, car ZINBRYTA pourrait exacerber la dysfonction hépatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- des antécédents d'hépatite auto-immune ou d'un autre trouble hépatique auto-immun (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- des antécédents d'hypersensibilité grave à toute forme de daclizumab ou à l'un des autres ingrédients (pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section « Présentation, composition et conditionnement » de la monographie). L'utilisation du produit chez ces patients pourrait donner lieu à une anaphylaxie ou à une réaction d'hypersensibilité touchant à divers organes et mettant la vie en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Atteinte hépatique, y compris l'hépatite auto-immune

Zinbryta peut entraîner de graves problèmes hépatiques, notamment une insuffisance hépatique, une hépatite auto-immune et des effets mettant la vie en danger. Lors des essais cliniques, un cas d'hépatite auto-immune a mené au décès du patient et il y a eu un cas mortel d'insuffisance hépatique fulminante depuis la commercialisation du produit. Une atteinte hépatique, notamment une hépatite auto-immune, peut survenir à tout moment pendant le traitement par ZINBRYTA, et des cas ont été signalés jusqu'à 4 mois après la dernière dose de ZINBRYTA.

Avant d'instaurer le traitement par ZINBRYTA, il faut obtenir les taux de transaminases sériques (ALT et AST) et de bilirubine (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Il faut vérifier les taux de transaminases sériques mensuellement pendant le traitement, soit avant la prochaine dose de ZINBRYTA, et jusqu'à 6 mois après la dernière dose de ZINBRYTA. Advenant l'élévation de ces taux, il faudra envisager l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

En plus de l'hépatite auto-immune, les patients traités par ZINBRYTA pourraient présenter d'autres troubles d'origine immunologique, tels que des réactions cutanées, une lymphadénopathie, une anémie hémolytique auto-immune et des troubles gastro-intestinaux (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Certains patients traités par ZINBRYTA ont présenté une hépatite auto-immune ou un autre trouble d'origine immunologique nécessitant le recours à des corticostéroïdes systémiques ou à un autre immunosuppresseur et ces patients ont poursuivi ce traitement après leur dernière dose de ZINBRYTA (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Des cas d'encéphalite d'origine immunologique, notamment sous forme d'encéphalite à anticorps antirécepteurs NMDA, ont été signalés chez des patients pendant le traitement ainsi que plusieurs mois après l'arrêt du traitement par daclizumab bêta. Certains des cas signalés ont été mortels ou ont mis la vie du patient en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Atteinte hépatique

ZINBRYTA peut entraîner de graves problèmes hépatiques menaçant le pronostic vital, notamment une insuffisance hépatique fulminante et une hépatite auto-immune. Lors d'études contrôlées, une grave atteinte hépatique liée au médicament est survenue chez 0,7 % des patients traités par ZINBRYTA et chez 0,4 % des patients traités par AVONEX (étude DECIDE), puis chez 1,0 % des patients traités par ZINBRYTA dans l'étude SELECT, alors que les sujets sous placebo dans cette étude n'ont présenté aucune atteinte hépatique. Dans toutes les études cliniques effectuées (contrôlées et ouvertes), une grave atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, notamment sous forme d'hépatite auto-immune, d'hépatite et d'ictère, est survenue chez 1,7 % des patients traités par ZINBRYTA; ces derniers faisaient l'objet d'une vérification mensuelle des taux des transaminases et de la bilirubine totale. L'incidence

d'abandon dû à des troubles hépatiques liés au médicament était de 5 % chez les patients traités par ZINBRYTA et de 4 % chez ceux traités par AVONEX.

Depuis la commercialisation de ZINBRYTA, un cas mortel d'insuffisance hépatique fulminante est survenu chez une patiente environ un mois après l'administration de la quatrième et dernière dose de ZINBRYTA. Il en a résulté la nécessité d'une transplantation hépatique, après quoi la patiente est décédée. Six jours avant l'administration de la dernière dose de ZINBRYTA, cette patiente présentait des taux normaux de transaminases sériques et de bilirubine totale (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La patiente suivait aussi un traitement concomitant par un autre médicament associé à un risque connu d'atteinte hépatique, bien que le rôle de cet autre médicament ne soit pas clair.

Hépatite auto-immune

Dans toutes les études cliniques, soit les études contrôlées et celles menées en mode ouvert, 0,3 % des patients traités par ZINBRYTA ont présenté une hépatite auto-immune. Lors d'une étude clinique, un cas mortel d'hépatite auto-immune s'est produit chez un patient reprenant le traitement par ZINBRYTA à 300 mg après une interruption planifiée de 6 mois. Ce patient a reçu par la suite deux doses de ZINBRYTA en présence d'une élévation persistante des taux d'alanine aminotransférase (ALT) dépassant 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN).

Élévation des transaminases et de la bilirubine totale

L'incidence d'élévations des taux des transaminases hépatiques a été plus marquée chez les patients sous ZINBRYTA que chez ceux recevant AVONEX ou un placebo. L'incidence d'une élévation des taux d'ALT ou d'AST dépassant 5 fois la LSN a été de 6 % dans le groupe traité par ZINBRYTA par rapport à 3 % dans le groupe traité par AVONEX (étude DECIDE), puis de 4 % dans le groupe traité par ZINBRYTA par rapport à 1 % dans le groupe sous placebo (étude SELECT). Moins de 1 % des patients traités par ZINBRYTA ont présenté une élévation du taux d'ALT ou d'AST supérieure à 20 fois la LSN. On a observé chez 0,7 % des patients traités par ZINBRYTA et chez 0,1 % des patients traités par AVONEX une élévation des transaminases hépatiques d'au moins 3 fois la LSN accompagnée d'une élévation de la bilirubine d'au moins 2 fois la LSN et d'une hausse de la phosphatase alcaline moins du double de la LSN. Lors des études cliniques, on a observé des élévations des transaminases sériques pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après la dernière dose de ZINBRYTA.

Surveillance

Avant d'instaurer le traitement par ZINBRYTA, il faut obtenir les taux des transaminases sériques (ALT et AST) et de la bilirubine. Il faut vérifier les taux des transaminases sériques et la bilirubine totale mensuellement pendant le traitement, soit avant la prochaine dose de ZINBRYTA, et aussi pendant les six mois suivant la dernière dose de ZINBRYTA. Il est recommandé d'apporter des modifications au traitement en fonction des taux des transaminases sériques et de la bilirubine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut être à l'affût de tout signe ou symptôme d'atteinte hépatique chez le patient pendant le traitement par ZINBRYTA. Dans les cas d'apparition de signes et symptômes cliniques évoquant une dysfonction hépatique (ex. : nausée inexplicée, vomissements, douleur abdominale, fatigue, anorexie ou jaunisse et/ou urine foncée), on doit mesurer sans tarder les taux des transaminases

sériques et interrompre le traitement par ZINBRYTA au besoin, de façon temporaire ou définitive.

Dans les cas d'élévations prolongées des transaminases sériques, il faut évaluer l'état du patient pour écarter toute autre cause possible telle qu'une infection et envisager l'orientation du patient vers un spécialiste. Il faut mettre fin au traitement par ZINBRYTA si on soupçonne une hépatite auto-immune (sans présence d'autoanticorps). Il se peut que l'hépatite auto-immune exige un traitement par corticostéroïdes systémiques. Certains patients pourraient avoir besoin d'un traitement immunosuppresseur prolongé.

Risque d'atteinte hépatique associé à la coadministration d'autres médicaments hépatotoxiques

La prudence est de mise si on utilise ZINBRYTA en concomitance avec d'autres médicaments hépatotoxiques, y compris les produits qui s'obtiennent sans ordonnance. Il faut aussi peser avec soin la nécessité d'utiliser tout complément alimentaire ou produit à base d'herbes médicinales susceptible de causer une hépatotoxicité (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Troubles d'origine immunologique

Le traitement par ZINBRYTA accroît le risque de troubles d'origine immunologique, notamment de troubles auto-immuns comme l'hépatite auto-immune. Dans l'ensemble des études cliniques effectuées (études contrôlées et ouvertes), 28 % des patients recevant ZINBRYTA ont présenté des troubles d'origine immunologique, les plus fréquents étant des réactions cutanées et une lymphadénopathie (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Des troubles d'origine immunologique graves sont survenus chez 2 % des patients sous ZINBRYTA, et il s'agissait le plus souvent d'une thyroïdite auto-immune ou d'une thrombopénie (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Les troubles d'origine immunologique peuvent survenir à tout moment pendant le traitement, notamment sous forme de réactions localisées ou de réactions généralisées atteignant plusieurs organes à la fois, et peuvent menacer le pronostic vital ou entraîner le décès.

Les prescripteurs doivent être vigilants afin de repérer tout signe ou symptôme évoquant un trouble d'origine immunologique en cours de traitement. Les signes et symptômes varient, mais pourraient inclure une fièvre prolongée, une céphalée, des nausées, une confusion mentale, une arthralgie, une splénomégalie et des anomalies sanguines. Si on soupçonne la présence d'un trouble d'origine immunologique, il faut procéder à une évaluation adéquate pour confirmer l'étiologie ou exclure les autres causes possibles. Advenant la survenue d'un trouble d'origine immunologique grave, il faut envisager l'arrêt du traitement par ZINBRYTA et adresser le patient à un spécialiste aux fins d'évaluation et de traitement appropriés.

Il se peut que la cessation du traitement par ZINBRYTA ne suffise pas à dissiper les troubles d'origine immunologique et que ces derniers nécessitent le recours à des méthodes diagnostiques effractives (coloscopie, biopsie hépatique, rénale ou pulmonaire, par exemple). Dans certains cas, il se peut que le patient doive être hospitalisé pour un remplacement liquidien ou une transfusion sanguine, ou que la résolution des épisodes demande un traitement prolongé avec des corticostéroïdes systémiques ou des agents immunosuppresseurs.

Réactions cutanées

ZINBRYTA entraîne des réactions cutanées. Lors de l'étude clinique DECIDE, des réactions cutanées sont survenues chez 37 % des patients traités par ZINBRYTA et chez 19 % des patients traités par AVONEX, alors que pendant l'étude SELECT, 18 % des patients sous ZINBRYTA ont présenté des réactions cutanées comparativement à 13 % des patients sous placebo. Les réactions cutanées les plus courantes ont été les éruptions, la dermatite et l'eczéma (voir **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques, Tableau 1 et Tableau 2**). Les réactions cutanées ne survenaient pas plus souvent à un moment qu'à un autre pendant le traitement par ZINBRYTA.

Lors de l'étude DECIDE, des réactions cutanées graves sont survenues chez 2 % des patients traités par ZINBRYTA et chez 0,1 % des patients sous AVONEX. Pendant l'étude SELECT, 1 % des patients sous ZINBRYTA ont présenté des réactions cutanées graves comparativement à aucun des patients sous placebo. Il y a eu un décès résultant des complications infectieuses d'une réaction cutanée grave. L'utilisation de ZINBRYTA chez des patients ayant des antécédents d'affections cutanées, notamment d'eczéma ou de psoriasis, pourrait exacerber ces problèmes.

Le traitement des réactions cutanées survenues pendant les études comprenait des stéroïdotherapies topiques ou systémiques ou l'administration d'immunosuppresseurs, notamment du tacrolimus. Dans le cadre des études cliniques, le taux d'abandon dû aux réactions cutanées a été de 4 % chez les patients traités par ZINBRYTA. Les éruptions cutanées ont mis trois mois à se dissiper en moyenne et certaines demeuraient non résolues au moment de la dernière évaluation effectuée. Dans les cas d'apparition d'une éruption généralisée ou fortement inflammatoire, il est recommandé de faire évaluer le patient par un dermatologue avant la prochaine dose de ZINBRYTA. Il conviendra peut-être d'arrêter le traitement par ZINBRYTA.

Lymphadénopathie

ZINBRYTA accroît l'incidence de lymphadénopathie. Lors des études contrôlées, une lymphadénopathie ou une lymphadénite est survenue chez 6 % des patients traités par ZINBRYTA et chez 1 % des patients traités par AVONEX (étude DECIDE), puis chez 2 % des patients sous ZINBRYTA et 1 % des patients sous placebo (étude SELECT). La lymphadénopathie ou la lymphadénite n'apparaissait pas plus souvent à un moment qu'à un autre pendant le traitement. Les effets graves liés à la lymphadénopathie ou à la lymphadénite comprenaient des infections, une tumeur salivaire bénigne, des réactions cutanées, une thrombopénie et des modifications pulmonaires interstitielles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La majorité des cas ont mis trois mois à se résoudre en moyenne et se sont estompés que le patient ait poursuivi son traitement par ZINBRYTA ou non. La lymphadénopathie a mené à l'arrêt du traitement chez 0,6 % des patients recevant ZINBRYTA.

Si on songe à effectuer une biopsie des ganglions, il faut confier à un spécialiste l'évaluation diagnostique complète.

Anémie hémolytique auto-immune

La survenue d'une anémie hémolytique auto-immune a été signalée chez moins de 1 % des patients traités par ZINBRYTA dans les études cliniques. Aucun cas d'anémie hémolytique n'a été signalé chez les sujets sous placebo ni chez ceux sous AVONEX. L'administration d'un

traitement standard et l'arrêt du traitement par ZINBRYTA ont résolu les cas d'anémie hémolytique auto-immune.

Advenant l'apparition de signes ou symptômes d'anémie hémolytique auto-immune (pâleur, fatigue, urine foncée, jaunisse, essoufflement), il faut songer à adresser le patient à un spécialiste et à cesser le traitement par ZINBRYTA (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Encéphalite d'origine immunologique

Des cas d'encéphalite d'origine immunologique, notamment sous forme d'encéphalite à anticorps antirécepteurs NMDA, ont été signalés chez des patients pendant le traitement ainsi que plusieurs mois après l'arrêt du traitement par ZINBRYTA. Les deux cas signalés d'encéphalite à anticorps antirécepteurs NMDA sont survenus 14 semaines et 16 semaines respectivement après l'arrêt du traitement par ZINBRYTA.

Advenant l'apparition des signes ou symptômes d'une encéphalite d'origine immunologique (fièvre prolongée, céphalée grave, confusion mentale, nausées, vomissements), et que le tableau clinique incite le médecin traitant à soupçonner une encéphalite, il faut songer à consulter un spécialiste. Pour faciliter le diagnostic, il est conseillé de procéder à des tests de dépistage le plus tôt possible pour vérifier si le liquide céphalorachidien et le sérum contiennent des anticorps contre les récepteurs NMDA.

Troubles gastro-intestinaux

Lors des études cliniques, on a signalé une incidence accrue de colite grave (< 1 %) chez les patients traités par ZINBRYTA, alors qu'aucun cas n'est survenu chez les patients ayant reçu AVONEX ou le placebo. La colite s'est améliorée avec le traitement standard et l'arrêt du traitement par ZINBRYTA. En cas d'apparition de symptômes de colite (douleur abdominale, fièvre, diarrhée persistante par exemple), on doit envisager de diriger le patient vers un spécialiste (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Hypersensibilité aiguë

ZINBRYTA peut causer une anaphylaxie, un œdème de Quincke et un épisode d'urticaire après la première dose ou à tout moment pendant le traitement. Advenant la survenue d'une anaphylaxie ou d'autres réactions allergiques, il faut cesser le traitement par ZINBRYTA et éviter de le réinstaurer (voir CONTRE-INDICATIONS).

Dépression et suicide

Lors des études cliniques, ZINBRYTA a augmenté l'incidence de dépression [5 % p/r à 1 % (placebo); 8 % p/r à 6 % (interféron bêta-1a (i.m.))]; l'incidence de manifestations graves de dépression, notamment d'idéation suicidaire ou de tentatives de suicide, était de 0,4 % avec le traitement par ZINBRYTA.

ZINBRYTA doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent des antécédents de troubles dépressifs ou qui en sont actuellement atteints. On doit conseiller aux patients traités par ZINBRYTA de signaler immédiatement tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires au médecin prescripteur, qu'il s'agisse d'un nouveau symptôme ou d'un symptôme d'aggravation d'un trouble existant.

En cas d'apparition de dépression grave et/ou d'idées suicidaires, on doit envisager l'arrêt du traitement par ZINBRYTA (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Infections

Lors des études cliniques, ZINBRYTA a augmenté l'incidence d'infections [50 % p/r à 44 % (placebo); 65 % p/r à 57 % (interféron bêta-1a (i.m.))] et d'infections graves [3 % p/r à 0 % (placebo); 4 % p/r à 2 % (interféron bêta-1a (i.m.))] par rapport au placebo et à l'interféron bêta-1a (i.m.).

Les types d'infections les plus courants étaient les infections des voies respiratoires supérieures, les infections urinaires et les infections virales.

Dans les cas d'apparition d'une infection grave, il faut envisager de suspendre le traitement par ZINBRYTA jusqu'à ce que l'infection soit résolue. Le taux d'abandon dû aux infections était de 0,5 % chez les patients traités par ZINBRYTA dans le cadre de l'étude comportant un comparateur actif (étude DECIDE).

Il faut éviter d'instaurer un traitement par ZINBRYTA chez les patients atteints d'une infection grave active **jusqu'à ce que l'infection soit entièrement résolue** (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

L'utilisation de ZINBRYTA n'a pas été étudiée chez des patients atteints de syndromes d'immunodéficience.

Lors des études cliniques, des cas de tuberculose ont été signalés chez les patients traités par ZINBRYTA. Avant d'instaurer le traitement par ZINBRYTA, il faut évaluer les patients à risque élevé, c'est-à-dire les patients ayant déjà eu la tuberculose ou qui habitent une région où cette maladie est endémique. Les patients obtenant un résultat positif au test de dépistage devront recevoir un traitement antituberculeux standard avant d'entreprendre le traitement par ZINBRYTA (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Immunisation

L'innocuité de l'administration de vaccins vivants pendant le traitement par ZINBRYTA n'a pas été étudiée. L'immunisation par l'administration de vaccins vivants est déconseillée pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement par ZINBRYTA (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude n'a été effectuée sur l'utilisation de ZINBRYTA chez les femmes enceintes. Les études menées avec des macaques de Buffon ont démontré que le daclizumab bêta traverse la barrière placentaire. L'administration du daclizumab bêta à des guenons gravides a entraîné la perte embryofœtale ou a réduit la croissance fœtale quand l'exposition de la mère était au-delà de 30 fois plus élevée que celle prévue dans un contexte clinique (voir TOXICOLOGIE).

Travail et accouchement : Les effets de ZINBRYTA sur le travail et l'accouchement ne sont pas

connus.

Femmes en âge de procréer : On doit discuter de l'avantage du traitement par ZINBRYTA et des risques possibles avec les femmes en âge de procréer ou qui deviennent enceintes pendant le traitement.

Femmes qui allaitent : Il n'y a pas de renseignements concernant la présence de ZINBRYTA dans le lait maternel chez l'humain, ni au sujet des effets chez l'enfant allaité pendant le traitement ou d'un impact sur la production de lait. Le daclizumab bêta a été détecté dans le lait maternel des macaques de Buffon recevant ZINBRYTA (voir TOXICOLOGIE).

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de ZINBRYTA chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées.

Gériatrie (> 65 ans) : Les études cliniques sur ZINBRYTA ne comprenaient pas de patients âgés de plus de 65 ans pour déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle des patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique : L'utilisation de ZINBRYTA n'a pas été étudiée en présence d'une dysfonction hépatique. L'instauration du traitement est contre-indiquée chez les patients présentant au départ des taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) supérieurs au double de la limite supérieure de la normale (LSN). L'utilisation de ZINBRYTA est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique grave préexistante (classification C de Child-Pugh).

Insuffisance rénale : L'utilisation de ZINBRYTA n'a pas été étudiée en présence d'une insuffisance rénale.

Surveillance et analyses de laboratoire

Il faut vérifier les taux des transaminases et la bilirubine totale mensuellement, avant la prochaine dose de ZINBRYTA. Il faut poursuivre la vérification mensuelle des transaminases et de la bilirubine totale pendant les 6 mois suivant la dernière dose de ZINBRYTA. Il est recommandé d'interrompre le traitement par ZINBRYTA de façon temporaire ou permanente en réponse au repérage de certaines anomalies lors des épreuves de la fonction hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Élévation des transaminases et de la bilirubine totale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus courants (incidence d'au moins 5 % et supérieure d'au moins 2 % à celle observée avec le comparateur) signalés avec ZINBRYTA ont été les suivants : éruption cutanée, taux d'ALT accrus et dépression, par rapport au placebo; et rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, grippe, douleur oropharyngée, éruption cutanée et lymphadénopathie, par rapport à l'interféron bêta-1a (i.m.). Les effets indésirables le plus

couramment signalés comme motifs de l'abandon du traitement par ZINBRYTA étaient les effets hépatiques, notamment les élévations des taux de transaminases sériques (5 %) et les effets cutanés (4 %).

L'incidence d'effets indésirables graves (à l'exclusion de la sclérose en plaques) a été plus élevée de 5 % chez les patients traités par ZINBRYTA que chez ceux recevant l'interféron bêta-1a par voie i.m. (15 % vs 10 %). Cette différence était principalement attribuable aux effets tombant sous *Infections et infestations* dans la classification par système organique (ZINBRYTA par rapport à l'interféron bêta-1a (i.m.)) : 4 % vs 2 %.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans l'ensemble des études cliniques, 2236 patients atteints d'une sclérose en plaques (SEP) ont été traités par ZINBRYTA, soit une exposition globale d'environ 5200 années-personnes. Parmi ces patients, 1259 ont reçu le traitement pendant plus de 2 ans et 888 patients ont suivi le traitement pendant plus de 3 ans.

Lors de l'étude contrôlée par placebo (étude SELECT), 417 patients ont reçu ZINBRYTA (150 mg - n = 208; 300 mg - n = 209; toutes les 4 semaines) pendant une période maximale d'un an, ce qui donne une exposition de 423 années-personnes. Dans le cadre de l'étude contrôlée par comparateur actif (étude DECIDE), 919 patients ont reçu ZINBRYTA (à raison de 150 mg toutes les 4 semaines) et 922 patients ont reçu l'interféron bêta-1a (i.m.) (30 mcg par semaine) pendant 2 ans au minimum et 3 ans au maximum, ce qui donne 1952 années-personnes d'exposition à ZINBRYTA (tableaux 1 et 2).

Tableau des effets indésirables

On entend par effets indésirables attribuables à ZINBRYTA ceux dont l'incidence était supérieure d'au moins 2 % chez les patients traités par ZINBRYTA par rapport à l'incidence observée chez ceux recevant un placebo ou l'interféron bêta-1a (i.m.) lors des études cliniques. De plus, d'autres effets indésirables possiblement pertinents et dont l'incidence était moins de 2 % supérieure, sont également inclus dans la détermination des effets indésirables, en fonction d'une possibilité raisonnable de causalité.

Tableau 1 : Effets indésirables signalés lors de l'étude SELECT à une incidence supérieure d'au moins 1 % chez les patients traités par ZINBRYTA à 150 mg par rapport aux sujets sous placebo

Classification par système organique	Effet indésirable	Placebo n = 204 %	ZINBRYTA à 150mg n = 208 %
Infections et	Infection des voies	7	9

infestations	respiratoires supérieures		
	Pharyngite	4	6
	Infection virale des voies respiratoires	2	4
	Rhinite	1	4
	Furoncle	0	1
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	<1	3
Troubles endocriniens	Hypothyroïdie	0	1
Troubles psychiatriques	Dépression	1	5
	Humeur dépressive	<1	2
Troubles oculaires	Conjonctivite	<1	2
Troubles vasculaires	Hématome	0	1
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée	2	3
	Vomissements	<1	2
	Constipation	<1	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	3	6
	Dermatite allergique	<1	2
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Douleur musculosquelettique	<1	2
Affections générales et anomalies au site d'administration	Pyrexie	<1	3
Anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire	Taux d'ALT accru	2	5
	Taux d'AST accru	<1	3
	Taux d'enzymes hépatiques accru	0	2
Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention	Chute	<1	2

Tableau 2 : Effets indésirables signalés lors de l'étude DECIDE à une incidence supérieure d'au moins 1 % chez les patients traités par ZINBRYTA à 150 mg par rapport aux sujets sous interféron bêta-1a (i.m.)

Classification par système organique	Effet indésirable	Interféron bêta-1a (i.m.) à 30 mcg n = 922 %	ZINBRYTA à 150 mg n = 919 %
Infections et infestations	Rhinopharyngite	21	25
	Infection des voies respiratoires supérieures	13	16
	Grippe	6	9
	Bronchite	5	7

	Herpès buccal	5	6
	Amygdalite	2	4
	Infection virale	1	3
	Infection des voies respiratoires	<1	3
	Folliculite	<1	2
	Laryngite	<1	2
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphadénopathie	<1	5
	Lymphadénite	<1	1
Troubles psychiatriques	Dépression	6	8
Troubles du système nerveux	Étourdissements	4	5
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	2	4
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oropharyngée	4	8
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée	6	7
	Stomatite aphteuse	<1	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	3	7
	Eczéma	1	4
	Acné	<1	3
	Érythème	2	3
	Dermatite séborrhéique	<1	3
	Prurit	2	3
	Peau sèche	<1	2
	Dermatite	<1	2
	Dermatite allergique	<1	2
	Éruption maculopapuleuse	<1	2
	Dermatite atopique	<1	2
	Psoriasis	<1	2
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Dorsalgie	8	9
	Arthralgie	7	8
	Douleur musculosquelettique	1	3
Affections générales et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	<1	2
Anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire	Résultat anormal à l'épreuve de la fonction hépatique	3	4
	Baisse de la numération lymphocytaire	1	2

Crises convulsives

Lors de l'étude DECIDE, des crises convulsives se sont produites chez 1 % des patients traités par ZINBRYTA et chez 0,3 % des patients recevant l'interféron bêta-1a par voie i.m. Aucune crise convulsive n'est survenue chez les sujets des deux groupes de traitement de l'étude SELECT.

Troubles d'origine immunologique

En plus des réactions cutanées, des troubles gastro-intestinaux, des cas de lymphadénopathie et des cas d'anémie hémolytique auto-immune, on a observé peu fréquemment d'autres troubles d'origine immunologique, parfois graves, chez les patients recevant ZINBRYTA. Ces troubles comprenaient des réactions inflammatoires localisées ou des réactions inflammatoires généralisées atteignant plusieurs organes à la fois. On a observé de nombreux événements chez un seul patient et le lien de causalité avec le traitement par ZINBRYTA n'est pas connu. L'administration de corticostéroïdes systémiques a été nécessaire dans certains cas. Certains des troubles d'origine immunologique ont mis plusieurs mois à se dissiper après la dernière dose de ZINBRYTA.

Les troubles d'origine immunologique ou les affections auto-immunes qui ont été observés chez au moins deux patients traités par ZINBRYTA comprenaient les suivants : diabète de type 1, pancréatite, polyarthrite rhumatoïde, thyroïdite et sialadénite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Le lien de causalité entre la survenue de ces affections et le traitement par ZINBRYTA n'est pas connu.

Des cas d'encéphalite d'origine immunologique, notamment sous forme d'encéphalite à anticorps antirécepteurs NMDA, ont été signalés chez des patients pendant le traitement ainsi que plusieurs mois après l'arrêt du traitement par ZINBRYTA.

Cancer du sein

Lors des études contrôlées, une (1) patiente recevant ZINBRYTA a présenté un cancer du sein alors qu'aucun cas n'est survenu dans le groupe recevant l'interféron bêta-1a par voie i.m. Dans l'ensemble des études contrôlées et ouvertes, 8 des 1485 (0,5 %) femmes traitées par ZINBRYTA et 1 des 751 (0,1 %) hommes traités par ZINBRYTA ont présenté un cancer du sein. Il n'est pas clair que cela représente une augmentation de l'incidence par rapport à l'incidence de fond.

Lymphadénopathie

Lors des études cliniques, ZINBRYTA a augmenté l'incidence de lymphadénopathie, cette dernière étant survenue à tout moment pendant la durée du traitement. Le taux d'abandon dû à une lymphadénopathie était < 1 % dans le groupe sous ZINBRYTA. La majorité des patients atteints de lymphadénopathie ont poursuivi leur traitement par ZINBRYTA et la majorité des cas se sont résolus dans les 3 mois.

Effets indésirables peu courants du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables énumérés ci-après ont été observés peu fréquemment lors des études contrôlées, leur incidence étant < 1 %. Sont inclus ici les effets indésirables signalés chez au

moins deux patients traités par ZINBRYTA dans la même étude et dont l'incidence était supérieure d'au moins 0,1 % à celle observée avec le comparateur :

Infections et infestations : otite externe, pharyngite streptococcique, infection mycotique vulvovaginale, amygdalite aiguë, infection fongique, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection gastro-intestinale, impétigo, abcès sous-cutané, pied d'athlète, cellulite, infection cutanée fongique, furoncle, gingivite, trachéite, vaginite bactérienne, infection, éruption pustulaire, sialadénite, varicelle, pharyngite virale, gale des céréales, infection bactérienne, amygdalite chronique, orgelet, infection à papillomavirus, pulpite dentaire, infection cutanée, appendicite, ascariose, cervicite, conjonctivite bactérienne, dengue, oxyurose, gastro-entérite due au norovirus, candidose génitale, infection gingivale, gastrite due au *Helicobacter pylori*, infection parasitaire, infection buccale bactérienne, parotidite, phlegmon péri-amygdalien, pharyngite bactérienne, infections staphylococciques, tuberculose, diarrhée virale, sinusite virale, vulvite, otite, candidose buccale, pyodermite, laryngite, pityriasis versicolor

Tumeurs bénignes, malignes ou sans précision (y compris kystes et polypes) : papillome, hémangiome hépatique, lipome, verrues anogénitales, tumeur bénigne des glandes salivaires, méningiome

Affections hématologiques et du système lymphatique : leucocytose, anémie microcytaire, thrombopénie, tendance accrue à présenter des ecchymoses, hyperplasie de tissu lymphoïde, sarcoïdose, granulocytopénie, pancytopénie, glomérulonéphrite

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, hyperpharmacosensibilité, syndrome de défaillance multiviscérale

Troubles endocriniens : hyperthyroïdie, thyroïdite auto-immune

Troubles métaboliques et nutritionnels : déshydratation, goutte

Troubles psychiatriques : stress, changements d'humeur, crise de panique, labilité affective, dysthymie, cauchemar, abus d'alcool ou d'autres substances

Troubles du système nerveux : névralgie, dysgueusie, somnolence, dysesthésie, trouble de la mémoire, perturbation sensorielle, convulsion, perturbation de l'attention, léthargie, myoclonie, présyncope, céphalée de tension, ataxie, épilepsie, hyperesthésie, hypotonie, hémiparésie, contractions musculaires involontaires, neuropathie périphérique, parésie, neuropathie sensorielle périphérique, anesthésie, migraine, sclérose en plaques, radiculopathie

Troubles oculaires : sécheresse oculaire, diminution de l'acuité visuelle, blépharite, blépharospasme, œdème palpébral, chalazion, myopie, inflammation oculaire, prurit oculaire, hypertension oculaire, décollement du vitré

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphène, déficience auditive, surcharge de cérumen, congestion auriculaire, inconfort auriculaire

Troubles cardiaques : bradycardie, extrasystoles ventriculaires, bloc auriculoventriculaire du premier degré, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie, palpitations

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices, hypotension, bouffées de chaleur, vascularite, crise hypertensive

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : congestion des sinus, trouble respiratoire, respiration sifflante, congestion des voies respiratoires, maladie pulmonaire obstructive chronique, polypes nasaux, embolie pulmonaire

Troubles gastro-intestinaux : reflux gastro-œsophagien, ulcération buccale, douleur abdominale basse, sécheresse buccale, stomatite, flatulence, chéilite, colite, entérocolite, hernie inguinale, gonflement des lèvres, inflammation gingivale, polype intestinal, colite microscopique, incontinence fécale, trouble gastro-intestinal, hématochézie, hernie hiatale, desquamation des lèvres, lèvres douloureuses, paresthésie buccale, hypersalivation, trouble lingual, maladie cœliaque

Troubles hépatobiliaires : colique biliaire, atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, cholécystite, cholécystite chronique, polype vésiculaire, douleur hépatique, hépatite auto-immune

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption exfoliatrice, éruption papulaire, lésion cutanée, eczéma nummulaire, sueurs nocturnes, pityriasis rosé de Gibert, éruption prurigineuse, éruption d'origine médicamenteuse, eczéma dyshydrosiforme, fièvre miliaire, éruption cutanée toxique, œdème de Quincke, kyste dermal, dermatite acnéiforme, pityriasis alba, prurit généralisé, psoriasis pustulaire, éruption érythémateuse, dyschromie, gonflement du visage, dermatose bulleuse, eczéma craquelé, érythème annulaire, érythème noueux, macule, urticaire à la pression, onychopathie, névrodermite, dermatite solaire, éruption maculaire

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : gonflement articulaire, arthrite, arthrose vertébrale, bursite, trouble discal, hernie discale, douleur au flanc, douleur inguinale, secousses musculaires, diminution de la mobilité, rigidité musculaire, myosite, ostéite, syndrome de la coiffe des rotateurs, spondylarthropathie, syndrome de l'articulation temporomandibulaire, trismus, raideur musculosquelettique, sensation de lourdeur, arthrite séronégative

Troubles rénaux et urinaires : rétention urinaire, protéinurie, hématurie, leucocyturie, kyste rénal, hypertonie de la vessie

Affections gestationnelles, périnatales et puerpérales : avortement spontané

Troubles de l'appareil génital et des seins : aménorrhée, métrorragie, dysérection, ménorragie, menstruations irrégulières, dysplasie cervicale, endométriose, trouble menstruel, prostatite, hémorragie vaginale, masse au sein, inflammation des voies génitales, sensation de brûlure vulvovaginale

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques : syndrome de Gilbert

Affections générales et anomalies au site d'administration : induration au point d'injection, hémorragie au point d'injection, éruption au point d'injection, inconfort thoracique, prurit au point d'injection, gonflement au point d'injection, syndrome de fatigue chronique, avoir froid, avoir chaud, sensation d'un changement de la température corporelle, masse au point d'injection, douleur thoracique, kyste, douleur faciale, œdème localisé, masse, sensation de pression

Anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire : élévation du taux sanguin de phosphatase alcaline, élévation du taux sanguin de lactico-déshydrogénase, prise de poids, hausse du nombre de globules blancs, taux d'amylase accru, hausse de la tension artérielle, élévation du taux sanguin de thyroïdostimuline, baisse du taux de thyroxine, présence de protéines dans l'urine, hausse de la numération lymphocytaire, baisse de la concentration cellulaire moyenne d'hémoglobine, présence de leucocytes dans l'urine, résultat positif au dépistage d'estérase, présence de globules blancs dans l'urine, baisse de la numération plaquettaire, taux de thyroxine accru, résultat positif au test de dépistage de bactéries, hausse de la cholestérolémie, souffle cardiaque, présence de cristaux dans l'urine, présence de glucose dans l'urine, augmentation du volume cellulaire moyen, hausse de la numération monocyttaire, baisse du taux de vitamine D, morphologie anormale des lymphocytes

Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention : fracture dentaire, blessure d'un membre, fracture du pied, ménisques endommagés, plaie, douleur liée à une intervention, accident de la route, blessure articulaire, foulure musculaire, fracture de la cheville, blessure buccale, morsure d'animal, épicondylite, fracture du péroné, corps étranger dans l'œil, fracture de la main, douleur post-traumatique, complication de plaie postopératoire

Circonstances sociales : ménopause

Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il y a un risque d'apparition d'anticorps anti-daclizumab bêta. Lors de l'étude DECIDE, on a vérifié si des anticorps anti-daclizumab bêta (AAD) étaient présents après 4 semaines de traitement et environ tous les 3 mois par la suite. On a observé la formation d'AAD et d'anticorps neutralisants (AcN) chez 19 % (175/913) et 8 % (71/913) des patients de l'étude, respectivement. La formation d'AAD en cours de traitement a été passagère chez 12 % (110/913) des patients et persistante chez 7 % (65/913) des patients. Les cas de formation d'anticorps anti-daclizumab bêta et d'anticorps neutralisants sont survenus principalement au cours de la première année de traitement et leur fréquence a diminué au fil du traitement par ZINBRYTA.

Chez les patients présentant des anticorps neutralisants (AcN), la clairance du daclizumab bêta a augmenté de 19 % en moyenne (voir Pharmacocinétique). On n'a décelé aucune corrélation apparente entre la formation d'AAD ou d'AcN d'une part et la réponse clinique, les effets indésirables ou le profil pharmacocinétique du daclizumab bêta d'autre part. L'incidence observée de formation d'anticorps pourrait être influencée par plusieurs facteurs, y compris la manutention des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, le nombre de moments d'évaluation, la sensibilité et spécificité de la méthode de dépistage employée, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de

l'incidence d'anticorps anti-ZINBRYTA à l'incidence de formation d'anticorps contre d'autres produits pourrait être trompeuse.

Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

Depuis la commercialisation de ZINBRYTA, un cas d'insuffisance hépatique fulminante nécessitant une transplantation et entraînant le décès du sujet est survenu à la suite de l'administration de ZINBRYTA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Le traitement par ZINBRYTA administré à des patients atteints de SEP à raison de 150 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant 12 semaines n'a eu aucun effet sur l'exposition systémique aux produits suivants administrés de façon concomitante : midazolam oral (substrat du CYP3A), warfarine (substrat du CYP2C9), dextrométhorphan (substrat du CYP2D6), oméprazole (substrat du CYP2C19) et caféine (substrat du CYP1A2).

Immunisation

Lors d'une étude clinique, des patients (n = 90) sous traitement à long terme par ZINBRYTA ont montré une réponse immunitaire appropriée à un vaccin antigrippal trivalent inactivé. L'ampleur de la réponse immunitaire au vaccin antigrippal, ainsi que la proportion de patients présentant une séroconversion et séroprotection étaient semblables aux normes établies chez les volontaires sains. Les patients prenant ZINBRYTA peuvent recevoir des vaccins inactivés.

L'innocuité de vaccins antiviraux vivants administrés pendant un traitement par ZINBRYTA n'a pas été étudiée. L'administration de vaccins vivants n'est pas recommandée pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement par ZINBRYTA.

Médicaments hépatotoxiques

La prudence est de mise si on utilise ZINBRYTA en concomitance avec des médicaments hépatotoxiques, y compris les produits qui s'obtiennent sans ordonnance. Il faut aussi peser avec soin la nécessité d'utiliser tout complément alimentaire ou produit à base d'herbes médicinales susceptible de causer une hépatotoxicité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Atteinte hépatique).

Interactions médicament-aliment

Les interactions possibles avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions possibles avec des herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les résultats des tests de laboratoire

Les interactions susceptibles d'avoir un effet sur les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Évaluation avant l'instauration du traitement par ZINBRYTA

Évaluation de la fonction hépatique

Avant d'instaurer le traitement par ZINBRYTA, il faut obtenir et évaluer les taux des transaminases sériques (alanine aminotransférase (ALT), aspartate aminotransférase (AST)) et la bilirubine totale. L'instauration d'un traitement par ZINBRYTA est contre-indiquée chez les patients présentant une hépatopathie ou une atteinte hépatique préexistante, notamment des taux d'ALT ou d'AST au moins le double de la LSN (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Évaluation en cas de tuberculose

- Avant d'instaurer le traitement par ZINBRYTA, il faut évaluer les patients à risque élevé de tuberculose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les patients obtenant un résultat positif au test de dépistage devront recevoir un traitement antituberculeux standard avant d'entreprendre le traitement par ZINBRYTA.
- Il faut éviter d'instaurer un traitement par ZINBRYTA chez les patients atteints de tuberculose ou d'une autre infection active (l'hépatite B et l'hépatite C, par exemple) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Immunisation

Étant donné que l'immunisation par l'administration de vaccins vivants est déconseillée pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement par ZINBRYTA, il faut songer à faire administrer les vaccins vivants jugés nécessaires avant d'entreprendre le traitement par ZINBRYTA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pendant et après le traitement par ZINBRYTA

Analyses de laboratoire et suivi pour évaluer l'innocuité continue du traitement par ZINBRYTA

Il faut procéder aux analyses de laboratoire ci-dessous à des intervalles réguliers pour repérer tout signe précurseur d'effets indésirables possiblement graves :

Il faut vérifier les taux des transaminases et la bilirubine totale mensuellement, avant la prochaine dose de ZINBRYTA. Il faut poursuivre la vérification mensuelle des transaminases et de la bilirubine totale pendant les 6 mois suivant la dernière dose de ZINBRYTA. Comme l'indique le tableau 3, il est recommandé d'interrompre le traitement par ZINBRYTA de façon temporaire ou permanente en réponse au repérage de certaines anomalies lors des épreuves de la fonction hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire).

Tableau 3 : Action requise en cas d'anomalies aux épreuves de la fonction hépatique

Valeurs constatées aux tests de laboratoire	Action requise
---	----------------

Taux confirmé d'ALT ou d'AST > 5 fois la LSN OU Taux confirmé d'ALT ou d'AST > 3 fois la LSN <u>et</u> bilirubine > 2 fois la LSN	Arrêt définitif du traitement*
Taux d'ALT ou d'AST > 3 fois la LSN OU Bilirubine totale > 2 fois la LSN	Interruption du traitement et surveillance étroite La reprise du traitement pourra être envisagée une fois que le taux d'ALT ou d'AST sera redevenu < 2 fois la LSN <u>et</u> que la bilirubine totale sera ≤ à la LSN

*Lors des études cliniques, l'arrêt définitif du traitement était obligatoire advenant que les anomalies lors de l'épreuve de la fonction hépatique aient mené à l'interruption du traitement à l'étude pendant au moins 8 semaines consécutives, ou si le patient avait dû interrompre le traitement à l'étude une seconde fois.

LSN = limite supérieure de la normale

ALT= alanine aminotransférase

AST= aspartate aminotransférase

Considérations posologiques

Populations particulières

Atteinte rénale : ZINBRYTA n'a pas été étudié en présence d'une atteinte rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et Pharmacocinétique).

Atteinte hépatique : ZINBRYTA n'a pas été étudié en présence d'une atteinte hépatique. ZINBRYTA n'est pas recommandé chez les patients présentant une dysfonction hépatique grave préexistante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Atteinte hépatique et Pharmacocinétique).

Posologie recommandée et ajustement posologique

ZINBRYTA s'administre par injection sous-cutanée. La dose recommandée de ZINBRYTA est de 150 milligrammes, injectée par voie sous-cutanée une fois par mois. La solution de daclizumab bêta ne doit pas être mélangée à d'autres produits.

Dose oubliée

En cas d'oubli, s'il s'est écoulé moins de 2 semaines depuis le moment où aurait dû avoir lieu l'injection, on doit indiquer au patient d'effectuer l'injection le plus tôt possible puis de reprendre son horaire mensuel habituel. S'il s'est écoulé plus de 2 semaines depuis le moment prévu pour la dose oubliée, le patient doit sauter cette dose et prendre la prochaine dose le jour prévu, puis reprendre l'horaire mensuel habituel. On ne doit administrer qu'une seule dose à la fois.

Administration

Il faut donner aux patients une formation sur les bonnes techniques d'auto-injection pour l'injection sous-cutanée au moyen de la seringue préremplie ou de l'auto-injecteur prérempli.

Les points d'injection habituels pour l'injection sous-cutanée comprennent la cuisse, l'abdomen et la face arrière du bras.

Chaque seringue préremplie ou auto-injecteur prérempli de ZINBRYTA est muni d'une aiguille intégrée. Les seringues préremplies et auto-injecteurs préremplis contiennent une seule dose et doivent être jetés après usage.

Préparation

Après l'avoir sorti du réfrigérateur, on doit laisser ZINBRYTA revenir à la température ambiante (environ 30 minutes) avant l'injection. On ne doit pas utiliser de sources externes de chaleur comme l'eau chaude pour réchauffer ZINBRYTA.

On ne doit pas utiliser la seringue préremplie ou l'auto-injecteur prérempli de ZINBRYTA si le liquide est trouble ou contient des particules. Le liquide doit être incolore ou légèrement jaune.

SURDOSAGE

Les cas de surdosage signalés sont limités. L'innocuité des doses supérieures à 300 mg (voie sous-cutanée) et des doses supérieures à 400 mg (voie intraveineuse) n'a pas été évaluée.

En cas de surdose de ZINBRYTA, on doit conseiller au patient d'obtenir des soins médicaux.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le daclizumab bêta est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie aux molécules CD25 (IL-2R α) et empêche la liaison de l'IL-2 aux CD25. Le daclizumab bêta module la signalisation des récepteurs à l'IL-2 en inhibant sélectivement la signalisation qui passe par les récepteurs CD25 de haute affinité pour l'IL-2 (qui sont plus nombreux sur la surface des lymphocytes activés), ce qui entraîne des taux élevés d'IL-2 disponibles pour la signalisation par le biais des récepteurs d'affinité intermédiaire pour l'IL-2 et indépendants des CD25. Le mécanisme exact par lequel le daclizumab bêta exerce ses effets thérapeutiques en présence d'une sclérose en plaques n'est pas connu.

Pharmacodynamie

On a observé une saturation des récepteurs CD25 sur les lymphocytes T circulants dans les 8 heures suivant la première dose de daclizumab bêta, et cet effet s'est maintenu pendant la période de traitement.

Une concentration sérique d'IL-2 environ deux fois plus élevée a été observée au premier moment d'évaluation après l'administration de ZINBRYTA (passage de $3,9 \pm 5,7$ pg/mL au départ à $6,7 \pm 7,5$ pg/mL après 8 semaines) et s'est maintenue à un taux semblable pendant le reste de la période de traitement.

On a observé une augmentation des cellules NK CD56^{bright} et une diminution des lymphocytes T régulateurs (définis comme les lymphocytes T CD4⁺CD127^{low}FoxP3⁺) pendant le traitement par ZINBRYTA. L'augmentation des cellules NK CD56^{bright} a été observée dans les 2 semaines suivant la première dose de ZINBRYTA. Après 1 an de traitement, les cellules NK CD56^{bright} ont quintuplé, passant d'une moyenne de $13,6 \pm 8,5$ cellules/mm³ (0,75 % des lymphocytes) au départ à une moyenne de $72,9 \pm 60,1$ cellules/mm³ et ces chiffres se sont maintenus à un niveau semblable pendant la période de traitement. Le nombre de cellules NK CD56^{bright} est revenu à celui observé au départ 20 à 24 semaines après la dernière dose.

Pendant le traitement par ZINBRYTA, les numérations cellulaires moyennes pour les principaux sous-ensembles immunitaires (cellules T, B et NK) sont restées dans les limites de la normale. La numération lymphocytaire totale et les numérations respectives des lymphocytes T et B ont baissé en moyenne de 10 % ou moins par rapport au départ pendant la première année de traitement. La numération lymphocytaire totale est revenue aux valeurs initiales environ 8 à 12 semaines après la dernière dose de ZINBRYTA (150 mg).

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du daclizumab bêta était semblable chez les volontaires sains et chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) d'après plusieurs études. La pharmacocinétique du daclizumab bêta est bien décrite par un modèle à deux compartiments avec absorption et élimination de premier ordre.

Absorption : Après l'administration par voie sous-cutanée du daclizumab bêta, le délai médian pour atteindre les concentrations sériques maximales (Tmax) variait entre 5 et 7 jours. La biodisponibilité absolue de 150 mg de daclizumab bêta administrés par voie sous-cutanée était d'environ 90 % d'après une analyse croisée des paramètres pharmacocinétiques des doses sous-cutanées et intraveineuses.

Distribution : Après l'administration de 150 mg de daclizumab bêta par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines à des patients atteints d'une SEP rémittente, les concentrations sériques de daclizumab bêta à l'état d'équilibre ont été atteintes au plus tard à la 4^e dose et le daclizumab bêta s'est accumulé jusqu'à un taux environ 2,5 fois supérieur à celui observé avec une dose unique. À l'état d'équilibre, la concentration sérique maximale moyenne de daclizumab bêta (Cmax), la concentration sérique minimale (Cmin) et l'aire sous la courbe de concentration sérique en fonction du temps au cours de l'intervalle posologique (ASCtau) étaient d'environ 30 µg/mL, 15 µg/mL et 640 jour*µg/mL, respectivement, avec une variabilité inter-sujets (% CV) d'environ 40 %. Le volume de distribution estimatif du daclizumab bêta à l'état d'équilibre est de 6,34 litres.

Métabolisme : La voie métabolique exacte du daclizumab bêta n'a pas été établie. En tant qu'anticorps monoclonal IgG1, le daclizumab bêta devrait être catabolisé en peptides et acides aminés de la même manière que l'IgG endogène.

Élimination : En tant qu'anticorps monoclonal IgG1, le daclizumab bêta ne devrait pas être éliminé par le système rénal. D'après l'analyse croisée des paramètres pharmacocinétiques, la

clairance du daclizumab bêta est de 0,212 L/jour et sa demi-vie terminale est d'environ 21 jours. La clairance du daclizumab bêta chez les patients qui présentent des anticorps neutralisants était de 19 % plus élevée, en moyenne (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Immunogénicité).

Populations particulières et états pathologiques

Âge et sexe : D'après les études cliniques, les paramètres pharmacocinétiques ne différaient pas significativement en fonction de l'âge ou du sexe chez les patients atteints d'une SEP rémittente.

Poids : D'après l'analyse croisée des paramètres pharmacocinétiques, le poids corporel contribuait à moins de 40 % de la variabilité inter-patients dans la clairance du daclizumab bêta.

Race : À la dose de 150 mg proposée, aucune différence pharmacocinétique significative n'a été observée entre les volontaires sains japonais et ceux de race blanche.

Insuffisance rénale ou hépatique : Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer la pharmacocinétique du daclizumab bêta chez les patients présentant une atteinte rénale ou hépatique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Auto-injecteur prérempli/seringue préremplie

Le produit doit être entreposé dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière. Le produit doit être conservé au réfrigérateur entre 2° C et 8° C (36° F à 46° F). Ce produit craint le gel. Le produit doit être jeté s'il a été congelé.

ZINBRYTA doit être à la température ambiante avant l'administration. Il faut retirer ZINBRYTA du réfrigérateur et le laisser revenir à la température ambiante (environ 30 minutes) avant l'injection. Il faut éviter d'utiliser des sources de chaleur externes comme l'eau chaude pour réchauffer ZINBRYTA.

ZINBRYTA peut être entreposé, à l'abri de la lumière, à une température maximale de 30° C (jusqu'à 86° F) pendant 30 jours. Il faut éviter de remettre ZINBRYTA au réfrigérateur après l'avoir laissé revenir à la température ambiante. Si ZINBRYTA demeure à la température ambiante (jusqu'à 30° C/86° F) pendant plus de 30 jours, il faut le jeter.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il faut utiliser un contenant pour objets tranchants et pointus ou un autre contenant en plastique dur ou en métal que l'on peut fermer hermétiquement, conformément aux directives locales. Les seringues et auto-injecteurs ne doivent pas être jetés dans le bac de recyclage.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Auto-injecteur prérempli

ZINBRYTA est un liquide stérile, incolore ou légèrement jaune, transparent ou légèrement opalescent dans un auto-injecteur prérempli. Une seringue préremplie de ZINBRYTA se trouve à l'intérieur d'un injecteur à ressort, jetable, à usage unique, appelé ZINBRYTA PEN. La seringue à l'intérieur de l'auto-injecteur prérempli est une seringue préremplie de 1,0 mL en verre (type 1) munie d'un bouchon-piston en bromobutyle et d'un protège-aiguille rigide en thermoplastique, et elle contient 1,0 mL de solution. Le bouchon-piston en caoutchouc et le protège-aiguille rigide ne sont pas faits de latex de caoutchouc naturel ni de caoutchouc naturel sec. La seringue est dotée d'une aiguille de calibre 29 mesurant 0,5 pouce.

Formats : emballages contenant 1 ou 3 auto-injecteurs préremplis*

Seringue préremplie

ZINBRYTA est un liquide stérile, incolore ou légèrement jaune, transparent ou légèrement opalescent dans une seringue préremplie à usage unique. ZINBRYTA est contenu dans une seringue préremplie de 1,0 mL, jetable, à usage unique, en verre (type 1) munie d'un bouchon-piston en bromobutyle et d'un protège-aiguille rigide en thermoplastique. La seringue préremplie contient 1,0 mL de solution. Le bouchon-piston en caoutchouc et le protège-aiguille rigide ne sont pas faits de latex de caoutchouc naturel ni de caoutchouc naturel sec. La seringue est dotée d'une aiguille de calibre 29 mesurant 0,5 pouce.

Formats : emballages contenant 1 ou 3 seringues préremplies*

**Tous les formats ne seront peut-être pas disponibles.*

Ingrédients non médicinaux : 5,94 mg de succinate sodique, anhydre; 0,35 mg d'acide succinique; 5,84 mg de chlorure de sodium; 0,30 mg de polysorbate 80; eau pour préparations injectables; pH de 6,0

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

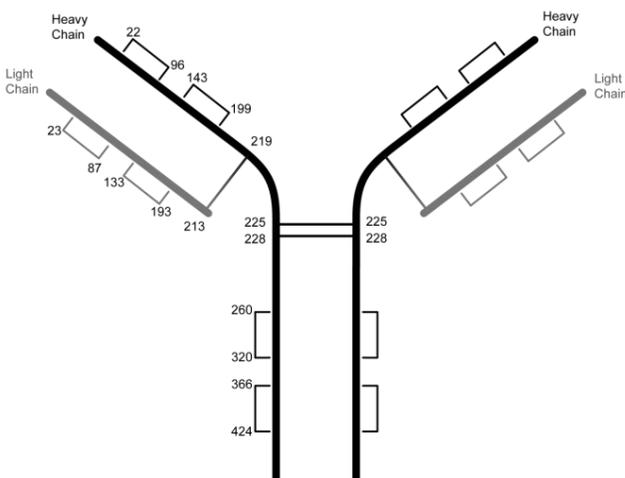
Substance pharmaceutique

Nom propre : daclizumab bêta

Nom chimique : daclizumab bêta

Formule moléculaire et masse moléculaire : Le daclizumab bêta est produit par génie génétique et est constitué à 90 % des domaines constants de l'IgG1 humaine et à 10 % des séquences hypervariables (CDR) d'un anticorps monoclonal murin qui se fixe à la sous-unité CD25 du récepteur de l'IL-2. Il est obtenu par culture d'une lignée cellulaire mammalienne (NS0) dans un milieu exempt de produit animal. Le daclizumab bêta est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé composé de deux chaînes lourdes gamma-1 humanisées et de deux chaînes légères kappa humanisées. Sa masse moléculaire est d'environ 144 kilodaltons (kDa).

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : ZINBRYTA est fourni sous forme de liquide stérile incolore ou légèrement jaune, transparent ou légèrement opalescent, sans agent de conservation.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie de l'étude

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des études cliniques pour des indications précises

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
205MS201 (SELECT)	Étude multicentrique, à double insu, randomisée, contrôlée par placebo, comparant ZINBRYTA à 150 mg (n = 208) ou à 300 mg (n = 209) à un placebo (n = 204), administrés toutes les 4 semaines pendant 52 semaines	150 milligrammes ou 300 milligrammes de ZINBRYTA injectés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant 52 semaines OU un placebo	ZINBRYTA à 150 mg : n = 208 ZINBRYTA à 300 mg : n = 209 Placebo : n = 204	35,7 ans (18 à 55 ans)	Femmes : 65 %
205MS301 (DECIDE)	Étude multicentrique, à double insu, randomisée, à groupes parallèles, contrôlée par un traitement actif, comparant ZINBRYTA à 150 mg toutes les 4 semaines (n = 919) à l'interféron bêta-1a (i.m.) à 30 mcg une fois par semaine (n = 922), pendant au moins 2 ans et au maximum 3 ans (96 à 144 semaines)	150 milligrammes de ZINBRYTA, injectés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant au moins 2 ans et au maximum 3 ans (96 à 144 semaines)	ZINBRYTA à 150 mg : n = 919 Interféron bêta-1a à 30 mcg : n = 922	36,3 ans (18 à 56 ans)	Femmes : 68 %

L'efficacité de ZINBRYTA a été démontrée lors de deux études menées chez des patients atteints d'une sclérose en plaques (SEP) rémittente.

Tableau 5 : Méthodologie et données démographiques initiales des études SELECT et DECIDE

Nom de l'étude	SELECT	DECIDE
Méthodologie de l'étude		
Durée du traitement	52 semaines	96 à 144 semaines
Antécédents pathologiques	Patients atteints de SEP rémittente ayant eu au moins 1 poussée (clinique et/ou décelable à l'IRM) au cours de l'année précédant la randomisation et dont le score EDSS se situait entre 0 et 5,0. Pour l'étude DECIDE, les patients devaient aussi avoir eu au moins 2 poussées (dont une poussée clinique) au cours des 3 années précédentes.	
Caractéristiques initiales des participants		
Âge moyen (ans)	35,7	36,3
Durée moyenne de la maladie (ans)	4,1	4,2
Nombre moyen de poussées au cours des 12 mois précédant l'étude	1,4	1,6
Score EDSS médian au début de l'étude	2,5	2,0
Pourcentage ayant score EDSS \geq 3,5	36 %	30 %
Pourcentage ayant 1 lésion Gd ⁺ ou plus (moyenne)	44 % (1,8)	46 % (2,1)
Pourcentage ayant eu \geq 2 poussées au cours de l'année précédant l'étude	31 %	46 %
Pourcentage ayant utilisé TMM antérieurement	20 %	41 %

TMM : traitement modificateur de la maladie

Le principal paramètre d'efficacité de l'étude SELECT était le taux de rechutes annualisé (TRA) après 52 semaines de traitement. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le nombre de nouvelles lésions rehaussantes au gadolinium en T1 entre les semaines 8 et 24, le nombre de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes à hypersignal en T2 après 52 semaines et la proportion de patients ayant rechuté. Le critère d'évaluation tertiaire était la proportion de patients ayant présenté une progression confirmée de l'incapacité sur 12 semaines (telle que définie dans l'étude DECIDE).

Le principal paramètre d'efficacité de l'étude DECIDE était le taux de rechutes annualisé (TRA). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le nombre de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes à hypersignal en T2, la proportion de patients ayant présenté une progression confirmée de l'incapacité et la proportion de patients ayant rechuté. On entendait par progression confirmée de l'incapacité une hausse d'au moins un point du score EDSS (échelle étendue d'incapacité de Kurtzke) par rapport au score EDSS initial (une hausse de 1,5 point si le score EDSS initial était de 0), soutenue pendant 12 semaines.

Résultats des études

Le tableau 6 présente les résultats de l'étude SELECT.

Tableau 6 : Résultats cliniques et radiologiques (IRM) de l'étude SELECT (après 52 semaines)

Critères d'évaluation ^a		Placebo (par voie sous-cutanée)	ZINBRYTA à 150 mg par voie s.c. toutes les 4 semaines
Paramètres cliniques^b		n = 196	n = 201
Taux de rechutes annualisé ^c	Taux corrigé [IC à 95 %]	0,458 [0,370-0,566]	0,211 [0,155-0,287]
	Réduction (en %) vs placebo [IC à 95 %] Valeur p		54 % [33 %-68 %] < 0,0001
Pourcentage présentant une progression confirmée de l'incapacité sur 12 semaines ^d	Proportion estimative de sujets ayant présenté une progression	13 %	6 %
	Réduction (en %) vs placebo		57 %
Paramètres radiologiques^e		n = 195	n = 199
Nombre moyen de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes à hypersignal en T2 ^f	Moyenne corrigée	8,1 [6,7-9,9]	2,4 [2,0-3,0]
	Réduction (en %) vs placebo [IC à 95 %] Valeur p		70 % [59 %-78 %] < 0,0001
		n = 104	n = 101
Nombre moyen de nouvelles lésions Gd ⁺ en T1 entre les semaines 8 et 24 ^g	Moyenne corrigée	4,79 [3,56-6,43]	1,46 [1,05-2,03]
	Réduction (en %) vs placebo [IC à 95 %] Valeur p		69 % [52 %-80 %] < 0,0001

Error! Reference source not found. On a eu recours à un essai fermé séquentiel pour limiter l'impact global d'erreurs de type I

Error! Reference source not found. Pour la population de sujets retenus au départ (analyse selon l'intention de traiter)

Error! Reference source not found. Calculé à l'aide d'une analyse de régression binomiale négative et corrigé pour tenir compte du nombre de poussées au cours de l'année précédant l'admission à l'étude, du score EDSS initial ($\leq 2,5$ vs $> 2,5$) et de l'âge des sujets au départ (≤ 35 ans vs > 35 ans).

Error! Reference source not found. Proportion estimative de sujets présentant une progression selon la méthode d'estimation de Kaplan-Meier fondée sur une limite de produit. Pourcentage de réduction calculé à l'aide du modèle de risques proportionnels de Cox et corrigé pour tenir compte du score EDSS initial ($\leq 2,5$ vs $> 2,5$) et de l'âge des sujets au départ (≤ 35 ans vs > 35 ans). La proportion de patients présentant une progression confirmée de l'incapacité sur 12 semaines était un paramètre exploratoire dans l'étude SELECT. Vu que la proportion de patients présentant une progression confirmée de l'incapacité sur 12 semaines figurait parmi les critères d'évaluation secondaires de l'étude DECIDE et qu'il s'agit d'un des principaux paramètres utilisés dans les études portant sur la SEP, les résultats concernant la progression de l'incapacité sont fournis pour l'étude SELECT. La valeur p nominale pour cette comparaison, soit $p = 0,02$, n'a pas été corrigée pour les comparaisons multiples.

Error! Reference source not found. Les analyses portant sur les résultats à l'IRM ont été fondées sur l'ensemble de données évaluables pour chaque paramètre.

Error! Reference source not found. Calculé à l'aide d'une analyse de régression binomiale négative et corrigé pour tenir compte du nombre de lésions en T2 au départ.

Error! Reference source not found. Calculé à l'aide d'une analyse de régression binomiale négative et corrigé pour tenir compte du nombre initial de lésions rehaussantes au Gd chez les sujets ayant fait l'objet d'un suivi radiologique intensif, soit les 307 premiers sujets inscrits à l'étude.

Lors de l'étude SELECT, le traitement par ZINBRYTA à raison de 150 mg toutes les 4 semaines a réduit significativement le taux de rechutes annualisé (TRA), soit de 54 %, par rapport au placebo (IC à 95 % [33 %-68 %], $p < 0,0001$) (tableau 6).

Le tableau 7 et la figure 1 illustrent les résultats de l'étude DECIDE.

Tableau 7 : Résultats cliniques et radiologiques (IRM) de l'étude DECIDE (96 à 144 semaines)

Critères d'évaluation ^a		AVONEX à 30 mcg par voie i.m. une fois par semaine	ZINBRYTA à 150 mg par voie s.c. toutes les 4 semaines
Paramètres cliniques^b		n = 922	n = 919
Taux de rechutes annualisé ^c	Taux corrigé [IC à 95 %]	0,393 [0,353-0,438]	0,216 [0,191-0,244]
	Réduction (en %) vs AVONEX [IC à 95 %]		45 % [36 %-53 %]
	Valeur p		< 0,0001
Pourcentage présentant une progression confirmée de l'incapacité sur 12 semaines ^d	Proportion estimative de sujets ayant présenté une progression	20 %	16 %
	Réduction (en %) vs AVONEX [IC à 95 %]		16 % [-7 %-34 %]
	Valeur p		0,16
Paramètres radiologiques^e		n = 841	n = 864
Nombre moyen de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes à hypersignal en T2 ^f	Moyenne corrigée	9,44 [8,46-10,54]	4,31 [3,85-4,81]
	Réduction (en %) vs AVONEX [IC à 95 %]		54 % [47 %-61 %]
	Valeur p		< 0,0001

Error! Reference source not found. On a eu recours à un essai fermé séquentiel pour limiter l'impact global d'erreurs de type I.

Error! Reference source not found. Pour la population de sujets retenus au départ (analyse selon l'intention de traiter); les valeurs présentées sont pour les résultats obtenus sur une période maximale de 144 semaines.

Error! Reference source not found. Calculé à l'aide d'une analyse de régression binomiale négative et corrigé pour tenir compte du taux de rechutes initial, des antécédents d'utilisation d'un interféron bêta, du score EDSS initial ($\leq 2,5$ vs $> 2,5$) et de l'âge des sujets au départ (≤ 35 ans vs > 35 ans).

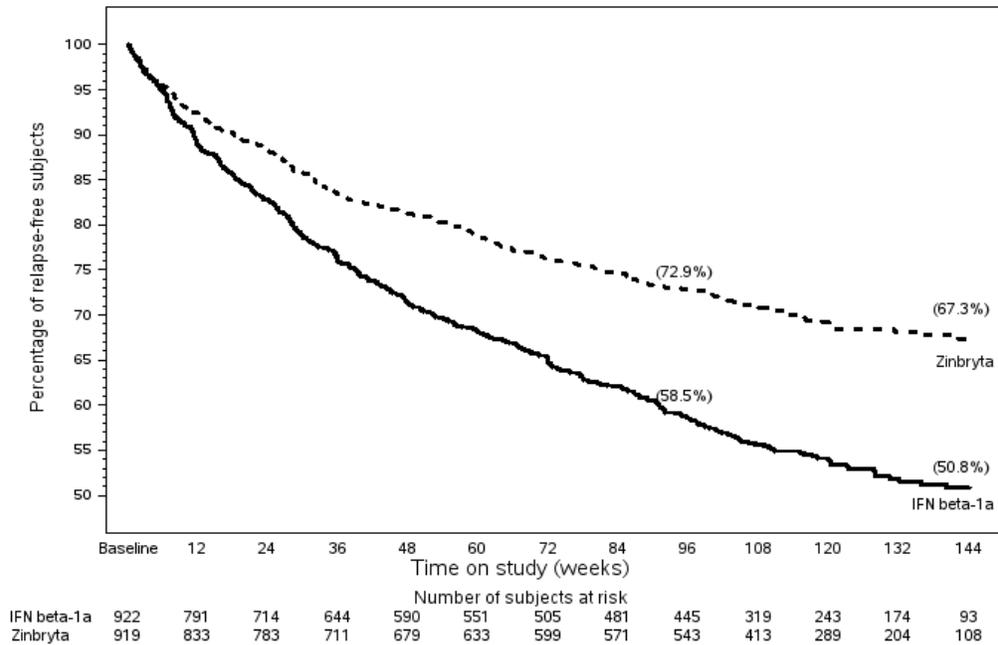
Error! Reference source not found. Proportion estimative de sujets présentant une progression selon la méthode d'estimation de Kaplan-Meier fondée sur une limite de produit. Pourcentage de réduction calculé à l'aide du modèle de risques proportionnels de Cox et corrigé pour tenir compte du score EDSS initial en tant que variable continue, des antécédents d'utilisation d'un interféron bêta et de l'âge des sujets au départ (≤ 35 ans vs > 35 ans).

Error! Reference source not found. L'analyse portant sur les résultats à l'IRM a été fondée sur l'ensemble de données évaluables, et les valeurs présentées sont pour les résultats après 96 semaines.

Error! Reference source not found. Calculé à l'aide d'une analyse de régression binomiale négative et corrigé pour tenir compte du volume initial de lésions à hypersignal en T2, des antécédents d'utilisation d'un interféron bêta et de l'âge des sujets au départ (≤ 35 ans vs > 35 ans).

Dans une analyse de sous-groupes de l'étude DECIDE, on a observé une réduction du taux de rechutes annualisé avec ZINBRYTA par rapport à l'interféron bêta-1a (i.m.) dans tous les sous-groupes de patients (répartis selon le sexe, l'âge, l'utilisation antérieure de TMM pour la SEP et le degré d'activité pathologique).

Figure 1 : Pourcentage de patients sans poussées lors de l'étude DECIDE



Axe vertical : Pourcentage de sujets sans poussées

Baseline marque le début de l'étude

Axe horizontal : Durée de la participation à l'étude (semaines); Nombre de patients à risque

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TOXICOLOGIE

Des études précliniques d'innocuité ont été effectuées chez des macaques de Buffon étant donné que le daclizumab bêta affiche une stricte spécificité d'espèce pour les molécules CD25 des humains et des primates.

Le daclizumab bêta a été administré à des macaques de Buffon par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines à des doses de 10 à 200 mg/kg pendant une période maximale de 39 semaines. L'administration chronique de daclizumab bêta à toutes les doses a augmenté l'incidence d'effets cutanés, notamment de zones de peau sèche, rouge et surélevée, évoquant sur le plan microscopique une acanthose/hyperkératose et une inflammation subaiguë à chronique.

Une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence d'agrégats de cellules microgliales supérieurs à la normale a été observée dans le cerveau et la moelle épinière des singes traités avec ≥ 35 mg/kg, ce qui correspond à une exposition plasmatique (ASC) environ 27 fois plus élevée que celle prévue dans un contexte clinique. D'après les études effectuées, la dose de 10 mg/kg (ASC environ 7 fois plus élevée qu'en clinique) ne produisait aucun effet sur les

agrégats de cellules microgliales, mais les doses se situant entre 10 et 35 mg/kg n'ont pas été évaluées. Après une période de rétablissement allant jusqu'à 12 semaines, on a pu observer des signes de réversibilité. Les agrégats de cellules microgliales chez les singes ont été associés à des microhémorragies dans certains cas, mais n'ont pas été associés à des lésions neuronales ni à des effets neurocomportementaux.

La pertinence clinique des agrégats de cellules microgliales est inconnue. Par ailleurs, il n'est pas possible de surveiller les agrégats chez les patients humains.

Carcinogénèse et mutagenèse

On n'a pas effectué d'études de cancérogénicité et de génotoxicité avec le daclizumab bêta.

Altération de la fertilité, de la reproduction et du développement

L'administration par injection cutanée de doses de daclizumab bêta atteignant 200 mg/kg toutes les 2 semaines (5 doses) à des macaques de Buffon n'a eu aucun impact sur les paramètres-substituts de fertilité chez les mâles et femelles ayant atteint la maturité sexuelle (selon l'état des spermatozoïdes ou les taux de testostérone et selon la durée du cycle menstruel ou les taux d'œstrogènes et de progestérone, respectivement). L'exposition plasmatique (ASC) observée à la dose maximale étudiée était environ 85 et 100 fois plus élevée que celle prévue dans un contexte clinique, chez les guenons et les mâles respectivement.

Il n'y a pas de données concernant les effets de ZINBRYTA sur la fertilité chez l'humain.

Les études menées avec les macaques de Buffon ont démontré que le daclizumab bêta traverse la barrière placentaire. On a observé une perte fœtale accrue chez les animaux recevant 200 mg/kg de daclizumab bêta par injection sous-cutanée chaque semaine pendant la période d'organogenèse (jours de gestation 20 à 50). L'incidence de perte fœtale a été de 1/13, de 1/13, de 1/12 et de 3/15 chez les animaux recevant 0, 10, 50 et 200 mg/kg de daclizumab bêta, respectivement. La dose sans effet, soit la dose de 50 mg/kg, a donné lieu à une exposition plasmatique (ASC) environ 30 fois plus élevée que celle prévue dans un contexte clinique.

Dans le cas des guenons auxquelles on a administré par injection sous-cutanée 50 mg/kg de daclizumab bêta chaque semaine à partir du 50^e jour de gestation jusqu'à la parturition, on n'a observé aucun effet sur le développement prénatal ou postnatal des rejetons; la période d'observation prenait fin six mois après la mise bas. L'exposition plasmatique (ASC) était environ 55 fois plus élevée que celle prévue dans un contexte clinique.

RÉFÉRENCES

1. Gold, R., Giovannoni, G., Selmaj, K. *et al.* Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 381.9884 (2013): 2167-75.
2. Kappos, L., Wiendl, H., Selmak, K. *et al.* Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 373.15 (2015): 1418-28.
3. Bielekova, B. Daclizumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 10.1 (2013): 55-67.
4. Wiendl, H., Gross, C. Modulation of IL-2R α with daclizumab for treatment of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 9.7 (2013): 394-404.
5. Martin, J., Perry, J., Jakhete, N. *et al.* An IL-2 paradox: blocking CD25 on T cells induces IL-2-driven activation of CD56bright NK cells. *The Journal of Immunology* 185.2 (2010): 1311-20.
6. Huss, D., Mehta, D., Sharma A. *et al.* In vivo maintenance of human regulatory T cells during CD25 blockade. *The Journal of Immunology* 194.1 (2015): 84-92.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

ZINBRYTA^{MC}

(daclizumab bêta)

**solution injectable en auto-injecteur prérempli ou en seringue préremplie,
pour administration sous-cutanée**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ZINBRYTA** et à chaque renouvellement de l'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ZINBRYTA**.

Pourquoi ZINBRYTA est-il utilisé?

ZINBRYTA est un médicament prescrit par le médecin pour traiter les formes rémittentes et évolutives de la sclérose en plaques (SEP) chez les patients adultes qui ont déjà essayé un ou plus d'un des autres médicaments indiqués pour la SEP sans obtenir de résultats satisfaisants. En présence de sclérose en plaques, votre système immunitaire fait défaut et s'attaque à la gaine protectrice (appelée myéline) qui entoure les nerfs du système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Les dommages infligés empêchent les nerfs de fonctionner correctement. Les personnes atteintes d'une forme rémittente ou cyclique de sclérose en plaques présentent des crises répétées (poussées ou rechutes) de symptômes physiques. Ces symptômes varient d'une personne à l'autre mais se traduisent habituellement par des difficultés à marcher, ainsi que des problèmes de vue et d'équilibre. Les symptômes disparaissent parfois après la rechute mais au fil du temps, certains problèmes persistent entre les poussées et peuvent entraver les activités quotidiennes.

Comment ZINBRYTA agit-il?

ZINBRYTA est un anticorps monoclonal humanisé. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se lient à un seul type de molécule (qu'on appelle un antigène) sur les cellules. ZINBRYTA se lie à un antigène appelé CD25 qui se présente en abondance sur certaines cellules du système immunitaire. ZINBRYTA agit sur le système immunitaire pour en réduire les assauts contre votre système nerveux.

Quels sont les ingrédients de ZINBRYTA?

Ingrédient médicinal : daclizumab bêta

Ingrédients non médicinaux : acide succinique, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, polysorbate 80, succinate sodique (anhydre).

ZINBRYTA est offert sous les formes posologiques suivantes :

150 mg/mL de daclizumab bêta en solution injectable en auto-injecteur prérempli ou en seringue préremplie.

Chaque emballage contient un(e) ou trois* auto-injecteur(s) prérempli(s)/seringue(s) préremplie(s) avec aiguille intégrée, prêt(s) à l'emploi.

**tous les formats ne seront peut-être pas disponibles*

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

ZINBRYTA peut entraîner de graves problèmes de foie (y compris des problèmes hépatiques auto-immuns et une insuffisance hépatique aiguë), parfois mortels. Une atteinte hépatique, notamment une hépatite auto-immune, peut survenir à tout moment pendant le traitement par ZINBRYTA, et des cas ont été signalés jusqu'à 4 mois après la dernière dose de ZINBRYTA. Votre médecin doit vous faire passer des tests sanguins pour vérifier votre fonction hépatique avant de commencer le traitement par ZINBRYTA, tous les mois pendant le traitement et jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement (voir **Problèmes de foie** ci-après). Le médecin devra vérifier les résultats des tests avant votre prochaine dose.

Chez certaines personnes ayant utilisé ZINBRYTA, on a observé des troubles d'origine immunologique, où le système immunitaire s'attaque à des cellules saines de l'organisme, et d'autres problèmes liés au système immunitaire tels que des réactions cutanées, un nombre peu élevé de globules rouges ou des problèmes intestinaux (une colite, par exemple).

En raison du risque d'une grave atteinte hépatique, ZINBRYTA s'obtient uniquement par l'entremise d'un programme de distribution contrôlée, soit le programme de soutien Biogen UNI[®]. En vertu de ce programme, seuls les prescripteurs et les pharmacies qui y sont inscrits peuvent prescrire et distribuer le produit. De plus, pour recevoir ZINBRYTA (une injection par mois seulement), les patients doivent être inscrits au programme de soutien Biogen UNI[®], doivent avoir été mis au courant des risques de ZINBRYTA et doivent satisfaire à tous les critères d'admissibilité au programme de soutien Biogen UNI[®], notamment en faisant vérifier leurs taux d'enzymes hépatiques avant la prochaine dose de ZINBRYTA.

Pour vous inscrire au programme de soutien Biogen UNI[®], veuillez téléphoner sans frais au 1 855 676-6300.

N'utilisez pas ZINBRYTA si :

- vous avez des problèmes de foie
- vous avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes de foie auto-immuns, notamment une hépatite auto-immune
- vous avez déjà eu des réactions allergiques au daclizumab bêta ou à l'un des autres ingrédients énoncés dans la section « Quels sont les ingrédients de ZINBRYTA? ».

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ZINBRYTA, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment dans les cas suivants :

- Vous avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes hépatiques. ZINBRYTA peut entraîner des problèmes de foie (voir les rubriques « Autres mises en garde à connaître » et « Effets secondaires graves » ci-après).
- Vous avez ou avez déjà eu des problèmes de peau, notamment l'eczéma ou le psoriasis
- Vous présentez une infection active, telle qu'une pneumonie
- Vous avez la tuberculose
- Vous présentez une dépression ou des antécédents de dépression
- Vous prévoyez recevoir un vaccin
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si ZINBRYTA aura un effet nocif sur

- l'enfant à naître.
- Vous allaitez ou prévoyez allaiter votre enfant. On ignore si ZINBRYTA passe dans le lait maternel.

Autres mises en garde à connaître :

ZINBRYTA peut causer de graves effets secondaires, y compris les suivants :

Problèmes de foie

ZINBRYTA peut entraîner de graves problèmes de foie (y compris des problèmes hépatiques auto-immuns), parfois mortels. Votre médecin doit vous faire passer des tests sanguins pour vérifier votre fonction hépatique avant de commencer le traitement par ZINBRYTA et avant votre prochaine dose mensuelle pendant le traitement, puis jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement (car des effets secondaires pourraient survenir après le traitement).

- **Il est important que vous passiez ces tests sanguins régulièrement.**

On vous remettra une Carte du patient avec de plus amples renseignements. Gardez cette Carte du patient avec vous pendant le traitement et jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement par ZINBRYTA. Lors de tout traitement médical, même s'il n'est pas destiné à traiter la SEP, montrez cette Carte du patient au médecin.

Contactez immédiatement votre professionnel de la santé ou votre médecin si vous présentez une des réactions suivantes, car elles pourraient signaler un problème mettant votre vie en danger :

- nausée inexplicée (mal au cœur)
- vomissements
- mal à l'estomac
- fatigue plus importante
- perte d'appétit (anorexie)
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
- urine foncée (comme le thé)

Ces symptômes peuvent indiquer des problèmes de foie. Advenant que vous présentiez des problèmes de foie, le médecin qui traite votre SEP pourrait interrompre votre traitement par ZINBRYTA et vous diriger vers un spécialiste du foie (voir la rubrique « Effets secondaires graves »).

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Problèmes liés au système immunitaire

Chez certaines personnes ayant utilisé ZINBRYTA, on a observé des troubles d'origine immunologique, où le système immunitaire s'attaque à des cellules saines de l'organisme, ainsi que d'autres problèmes liés au système immunitaire et atteignant un ou plusieurs organes. Des cas d'encéphalite, une affection cérébrale de nature inflammatoire, sont survenus chez des patients utilisant ZINBRYTA et après l'arrêt du traitement par ZINBRYTA.

Communiquez avec votre médecin immédiatement si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants, car ils pourraient mettre votre vie en danger :

- Réactions cutanées telles qu'une éruption, une douleur aux articulations, une irritation de la peau, ou la survenue d'une sensibilité, d'une douleur ou d'une enflure des ganglions
- Nombre peu élevé de globules rouges. Les symptômes possibles comprennent un teint pâle, une fatigue plus importante, une urine foncée, un essoufflement ou un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux.
- Problèmes intestinaux (colite). Les symptômes possibles comprennent une fièvre, un mal d'estomac, la présence de sang dans les selles ou une diarrhée persistante.
- Tout nouveau symptôme inexplicé, quelle que soit la partie de l'organisme concernée

Si vous prévoyez vous faire vacciner

Si vous devez recevoir un vaccin, demandez d'abord conseil à votre médecin. L'administration de vaccins vivants est déconseillée pendant le traitement et jusqu'à quatre mois après l'arrêt du traitement. Advenant que l'immunisation avec des vaccins vivants soit nécessaire, prenez des dispositions pour la recevoir avant le traitement par ZINBRYTA.

Grossesse, allaitement et fertilité

Avant de commencer à prendre ZINBRYTA, indiquez à votre médecin si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Informez votre médecin si vous tombez enceinte pendant le traitement par ZINBRYTA. Si vous souhaitez allaiter votre enfant, consultez votre médecin d'abord.

Comment prendre ZINBRYTA :

ZINBRYTA à 150 mg est administré par injection sous-cutanée (sous la peau) tous les mois.

- Vous pouvez l'injecter dans la cuisse, l'abdomen ou la partie arrière du haut des bras.
- Essayez de faire vos injections le même jour du mois pour aider à éviter les oublis. Par exemple, choisissez de vous injecter ZINBRYTA le premier lundi du mois.

Vous devrez passer un test sanguin pour vérifier votre fonction hépatique tous les mois, c'est-à-dire avant votre prochaine dose mensuelle pendant le traitement, puis jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement par ZINBRYTA. **Il est très important que vous passiez ces tests sanguins.** Essayez de les passer au même moment tous les mois. Contactez votre médecin si vous pensez avoir sauté un test sanguin.

Utilisez ZINBRYTA en suivant fidèlement les directives que vous aurez reçues de votre professionnel de la santé.

Votre médecin ou infirmière vous formera sur la façon d'injecter ZINBRYTA avant votre première injection. Lisez et suivez les conseils donnés dans la section « **MODE D'EMPLOI** ». Si vous avez de la difficulté à manier la seringue, votre médecin ou infirmière sera peut-être en mesure de vous aider.

Enfants et adolescents

ZINBRYTA n'a pas été mis à l'essai chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Personnes âgées

ZINBRYTA n'a pas été mis à l'essai chez les personnes de plus de 65 ans. Si vous avez plus de 65 ans, il se peut que votre médecin vous prescrive tout de même ZINBRYTA.

Dose habituelle :

ZINBRYTA à 150 mg s'injecte par voie sous-cutanée (sous la peau) une fois par mois.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de ZINBRYTA, contactez votre professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison régional immédiatement, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Essayez de faire votre injection le même jour du mois pour vous aider à éviter les oublis. Si vous avez oublié une dose il y a moins de deux semaines, injectez cette dose dès que possible, puis reprenez votre horaire mensuel habituel. S'il s'est écoulé plus de deux semaines depuis le moment où vous auriez dû prendre votre dose, sautez cette dose et injectez la prochaine dose le jour habituel le mois suivant. Ne faites pas deux injections pour compenser une injection oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZINBRYTA?

ZINBRYTA peut entraîner des effets secondaires. Plutôt que d'essayer de traiter ces effets secondaires vous-même, contactez votre médecin ou votre infirmière. Pour certains effets secondaires, votre médecin devra peut-être interrompre votre traitement et vous adresser à un spécialiste.

Ceci n'est pas une liste complète des effets secondaires que vous pourriez présenter avec ZINBRYTA. Si vous présentez un effet secondaire qui ne figure pas sur cette liste, contactez votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

Effets secondaires graves : consultez un médecin

Problèmes de foie

Si vous présentez un des symptômes suivants :

- nausée inexplicquée (mal au cœur)
- vomissements
- mal à l'estomac
- fatigue plus importante
- perte d'appétit (anorexie)
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
- urine foncée (comme le thé)

Contactez votre médecin. Ces symptômes pourraient signaler un problème de foie grave.

Tests sanguins

Votre médecin vous fera passer des tests sanguins avant de commencer le traitement, tous les mois pendant le traitement et jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement par ZINBRYTA. Si les

résultats de vos tests indiquent un problème de foie, il se peut que votre médecin interrompe votre traitement et vous adresse à un spécialiste du foie.

Il est très important que vous passiez ces tests sanguins même si vous vous sentez bien. Veuillez vous reporter à la Carte du patient pour plus de renseignements concernant ces effets secondaires.

Autres effets secondaires importants

Réactions allergiques ou problèmes graves pouvant avoir un effet sur diverses parties du corps telles que le foie, les reins, le cœur ou le système sanguin.

Ces effets peuvent être très graves et même mortels. Communiquez avec votre médecin immédiatement si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants pendant que vous utilisez ZINBRYTA : fièvre, éruption, enflure du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer.

Encéphalite

Il peut arriver qu'une affection cérébrale inflammatoire appelée encéphalite survienne pendant ou après l'utilisation de ZINBRYTA. Contactez votre médecin immédiatement si vous présentez une fièvre, une céphalée grave, des nausées ou des vomissements ou si vous éprouvez de la confusion. Il est possible que votre médecin vous recommande de passer un test sanguin ou de faire analyser votre liquide céphalorachidien pour aider à établir le diagnostic.

Réactions cutanées

ZINBRYTA pourrait entraîner des réactions cutanées, y compris des éruptions cutanées graves. Contactez votre médecin si vous présentez une éruption cutanée généralisée.

Dépression et suicide

Il se peut qu'une dépression, une humeur dépressive ou des pensées suicidaires surviennent chez certaines personnes sous traitement par ZINBRYTA. Contactez votre médecin sans tarder si vous vous sentez irritable (être facilement contrarié), déprimé (se sentir inhabituellement triste, désespéré ou mal dans sa peau), si vous éprouvez de la nervosité ou de l'anxiété, si vous dormez beaucoup plus ou beaucoup moins que d'habitude, si vous éprouvez une fatigue ou une somnolence perpétuelles ou si vous avez des pensées autodestructrices ou suicidaires.

Infections

ZINBRYTA pourrait accroître le risque d'apparition d'infections graves comme les infections des voies respiratoires supérieures (pneumonie, bronchite) ou les infections urinaires. Communiquez avec votre médecin si vous présentez les symptômes d'une infection. Consultez aussi votre médecin avant de vous faire vacciner pendant votre traitement par ZINBRYTA.

Nombre peu élevé de globules rouges (anémie hémolytique auto-immune)

Chez certaines personnes, l'utilisation de ZINBRYTA s'accompagne d'une baisse du nombre de globules rouges. Les symptômes possibles comprennent un teint pâle, une fatigue plus importante, une urine foncée, un essoufflement ou un jaunissement de la peau ou du blanc des

yeux. La survenue de ces symptômes pourrait signaler un problème grave. Contactez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes.

Problèmes intestinaux (colite)

Il se peut qu'une colite survienne chez certaines personnes sous traitement par ZINBRYTA. Les symptômes peuvent comprendre : diarrhée qui ne disparaît pas, maux d'estomac, fièvre ou sang dans les selles. Contactez votre médecin si vous présentez un de ces symptômes.

Effets secondaires très courants (pourraient survenir chez plus de 1 personne sur 10)

- Infections des voies respiratoires, comme les rhumes (*rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures*)

Effets secondaires courants (pourraient survenir chez jusqu'à 1 personne sur 10)

- Grippe
- Mal de gorge, amygdalite (*pharyngite, laryngite*)
- Écoulement nasal (*rhinite*)
- Infections pulmonaires (*bronchite, pneumonie*)
- Éruptions cutanées, notamment inflammation, irritation, démangeaison, sécheresse ou desquamation de la peau (*dermatite, eczéma, psoriasis*)
- Infection de la peau (*folliculite, acné*)
- Baisse du nombre de certaines cellules (lymphocytes) dans le sang
- Augmentation de la température corporelle ou fièvre
- Augmentation des enzymes hépatiques dans le sang (ressortira dans les résultats des tests sanguins)
- Ganglions enflammés ou enflés (*lymphadénopathie, lymphadénite*)
- Dépression
- Diarrhée
- Anémie (symptômes possibles : une sensation de faiblesse ou de fatigue, un teint pâle)

Contactez votre médecin si vous présentez tout effet secondaire incommode ou persistant.

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme ou effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Uniquement dans les cas graves	Dans tous les cas	
COURANT (jusqu'à 1 personne sur 10)				
Problèmes de foie	Nausée inexplicée (mal au cœur)		√	
	Vomissements		√	
	Maux d'estomac		√	
	Fatigue plus importante		√	
	Perte d'appétit (anorexie)			√
	Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux			√
	Urine foncée (couleur du thé)			√
Réactions allergiques	Fièvre			√
	Éruption			√
	Enflure du visage, de la langue ou de la gorge			√
	Difficulté à respirer			√
Réactions cutanées	Éruption grave			√
Infections	Fièvre			√
	Frissons			√
	Glandes enflées			√
PEU COURANT (jusqu'à 1 personne sur 100)				
Dépression et suicide	Irritabilité (être facilement contrarié)			√
	Humeur dépressive (tristesse inhabituelle)			√
	Désespoir ou dévalorisation (se sentir mal dans sa peau)			√

	Nervosité			√
	Anxiété			√
	Perturbation du sommeil (dormir beaucoup plus ou beaucoup moins que d'habitude)			√
	Fatigue ou somnolence perpétuelle			√
	Pensées autodestructrices ou suicidaires			√
Lymphadénopathie	Ganglions enflammés ou enflés			√
Anémie hémolytique auto-immune (nombre peu élevé de globules rouges)	Fatigue plus importante			√
	Urine foncée			√
	Teint pâle			√
	Essoufflement			√
	Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux			√
Colite	Diarrhée persistante			√
	Mal d'estomac			√
	Fièvre			√
	Présence de sang dans les selles			√

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou si un symptôme ou malaise s'aggrave au point de vous empêcher d'exécuter vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Vérifiez la date de péremption sur la seringue préremplie ou l'auto-injecteur prérempli, ou sur l'emballage de la seringue ou de l'auto-injecteur. N'utilisez pas la seringue ou l'auto-injecteur après la date de péremption. La date de péremption sera le dernier jour du mois indiqué.

Gardez la seringue préremplie ou l'auto-injecteur prérempli de ZINBRYTA dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Gardez l'emballage fermé jusqu'à ce que vous ayez besoin d'utiliser la seringue ou l'auto-injecteur.

Conservez le produit au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F).

Évitez de congeler le produit ou de l'exposer à des températures élevées. Jetez le produit s'il a été congelé.

Si vous n'avez pas accès à un réfrigérateur, vous pouvez conserver les seringues et auto-injecteurs de ZINBRYTA à une température ambiante (jusqu'à 30 °C/86 °F) dans leur emballage d'origine pendant 30 jours au maximum. Veillez à ce que ZINBRYTA ne soit pas hors du réfrigérateur pendant plus de 30 jours. Si ZINBRYTA a été maintenu hors du réfrigérateur pendant plus de 30 jours au total ou si vous ne savez pas avec certitude combien de temps ZINBRYTA a été conservé à la température ambiante, jetez la seringue ou l'auto-injecteur (voir « Mise au rebut »). Ne remettez pas ZINBRYTA au réfrigérateur après l'avoir laissé se réchauffer à la température ambiante.

N'utilisez pas l'auto-injecteur prérempli s'il a été échappé ou s'il est visiblement endommagé.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que :

- La seringue ou l'auto-injecteur est fissuré ou cassé.
- La solution est trouble ou contient des particules.
- La solution n'est ni incolore ni légèrement jaune.

Mise au rebut :

Demandez à votre pharmacien quoi faire des seringues et auto-injecteurs usagés, et de tout médicament inutilisé.

Jetez tout médicament non utilisé selon les directives locales.

Les seringues et auto-injecteurs ne doivent pas être jetés dans le bac de recyclage.

MODE D'EMPLOI
ZINBRYTA^{MC}
(daclizumab bêta)

solution injectable en seringue préremplie, pour administration sous-cutanée

Lisez le Mode d'emploi avant de commencer à utiliser ZINBRYTA et chaque fois que vous renouvellez votre ordonnance, car de nouveaux renseignements pourraient s'y trouver. Les renseignements présentés ici ne remplacent pas vos discussions avec votre médecin ou infirmière concernant votre état médical ou votre traitement.

Il est très important que vous passiez des tests sanguins pour vérifier votre fonction hépatique avant de commencer le traitement par ZINBRYTA, avant votre prochaine dose mensuelle au cours du traitement et pendant six mois après que vous aurez cessé d'utiliser ZINBRYTA.

Remarques :

- **Avant d'utiliser la seringue préremplie de ZINBRYTA pour la première fois**, votre médecin ou votre infirmière doit vous montrer, à vous ou à votre aidant, comment préparer et effectuer correctement une injection de ZINBRYTA avec la seringue préremplie.
- Si vous avez de la difficulté ou des questions, téléphonez à l'équipe du programme de soutien Biogen UNI[®] au numéro sans frais 1 855 676-6300.
- La seringue préremplie de ZINBRYTA est destinée aux injections sous-cutanées seulement (sous la peau).
- **Chaque seringue préremplie de ZINBRYTA ne peut être utilisée qu'une seule fois. Ne partagez** votre seringue de ZINBRYTA avec personne. En laissant une autre personne se servir de votre seringue, vous pourriez lui transmettre une infection ou cette personne pourrait vous transmettre une infection à son tour.

Matériel requis pour l'injection de ZINBRYTA :

Seringue préremplie de ZINBRYTA - Figure A

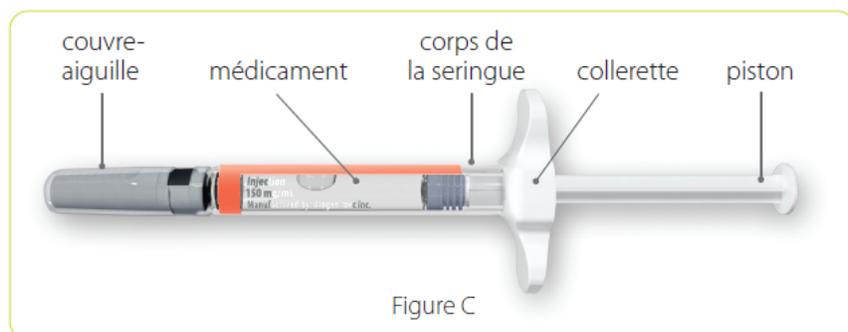


Autres fournitures non incluses dans l'emballage (voir Figure B) :

- tampon imbibé d'alcool
- tampon de gaze
- pansement adhésif
- contenant à l'épreuve des perforations dans lequel jeter les aiguilles et les seringues préremplies usagées (voir « Mise au rebut de la seringue préremplie de ZINBRYTA après usage » à la fin du présent mode d'emploi)
- un endroit bien éclairé et une surface de travail propre et plane, comme une table



Parties de la seringue préremplie de ZINBRYTA (voir Figure C)



Remarques :

- **Avant de préparer l'injection, sortez la seringue préremplie de ZINBRYTA du réfrigérateur et laissez-la revenir à la température ambiante pendant au moins 30 minutes.**
 - ⚠ **N'utilisez pas** de sources de chaleur externes comme l'eau chaude pour réchauffer la seringue préremplie de ZINBRYTA.
 - ⚠ **N'utilisez pas** plus d'une seringue préremplie par mois civil.
- La collerette vous permettra de mieux tenir la seringue et doit rester en place.

Préparation à l'injection

Étape 1 : Disposez le matériel nécessaire et lavez-vous les mains

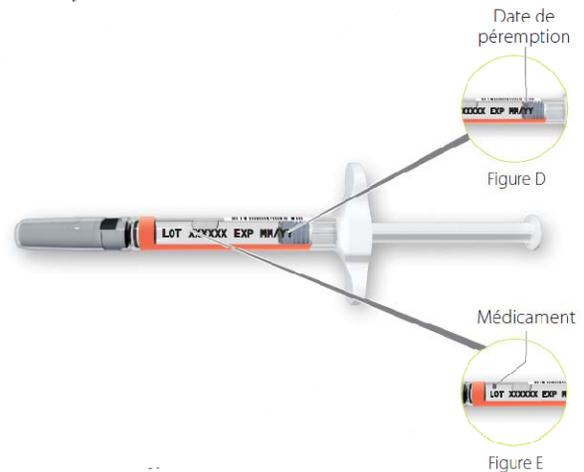
- Choisissez une surface de travail bien éclairée, propre et plane, comme une table. Rassemblez les fournitures dont vous ou votre aidant aurez besoin pour effectuer l'injection.
- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon et séchez-les soigneusement.

Étape 2 : Vérifiez la seringue préremplie de ZINBRYTA

- Vérifiez la date de péremption imprimée sur la seringue préremplie de ZINBRYTA (Figure D).
 - ⚠ **N'utilisez pas** la seringue préremplie de ZINBRYTA après la date de péremption.
- Vérifiez que le médicament est incolore ou légèrement jaune (Figure E).
 - ⚠ **N'utilisez pas** la seringue

préremplie de ZINBRYTA si le liquide est trouble ou contient des particules.

- Il est possible que vous voyiez des bulles d'air dans le médicament. Cela est normal et il n'est pas nécessaire de les expulser avant l'injection.



L'injection

Étape 3 : Choisissez et nettoyez le point d'injection

- La seringue préremplie de ZINBRYTA est conçue pour une injection sous-cutanée (dans la peau).
- L'injection doit se faire dans l'abdomen, la cuisse ou la face arrière du bras (Figure F).

- ⚠ **N'injectez pas** directement dans le nombril.
- ⚠ **N'injectez pas** à un endroit du corps où la peau est irritée, sensible, rouge, infectée ni à un endroit présentant des bleus, un tatouage ou toute cicatrice.
- Choisissez un point d'injection et nettoyez la peau avec un tampon imbibé d'alcool.
- Laissez le point d'injection sécher avant d'effectuer l'injection.
- ⚠ **N'y retouchez pas** avant d'effectuer l'injection.



Figure F

Étape 4 : Retirez le couvre-aiguille

- D'une main, tenez la seringue par le cylindre de verre. Assurez-vous de ne pas appuyer sur la collerette. De l'autre main, saisissez fermement le couvre-aiguille et tirez-le vers le haut (Figure G).

⚠ **Faites attention** de ne pas vous piquer lorsque vous retirez le couvre-aiguille.

⚠ **Ne touchez pas** à l'aiguille.

⚠ **Attention** – **Ne remettez pas** le capuchon sur la seringue préremplie de ZINBRYTA. Vous pourriez vous piquer avec l'aiguille.

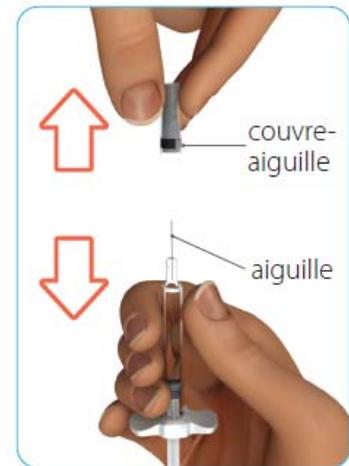


Figure G

Étape 5 : Pincez légèrement le point d'injection

- Avec le pouce et l'index, pincez doucement la peau autour du point d'injection que vous avez nettoyé, de façon à créer un petit renflement (Figure H).



Figure H

Étape 6 : Injectez le médicament

- Tenez la seringue préremplie de ZINBRYTA à un angle de 45° à 90° par rapport au point d'injection. Insérez rapidement l'aiguille directement dans le renflement jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement sous la peau (Figure I).

- Une fois l'aiguille insérée, relâchez la peau.

⚠ **Ne tirez pas** sur le piston.



Figure I

- Appuyez lentement sur le piston jusqu'au bout et jusqu'à ce que la seringue soit vide (Figure J).
- ⚠ **Ne retirez pas** la seringue préremplie de ZINBRYTA du point d'injection avant d'avoir entièrement enfoncé le piston.



Figure J

Étape 7 : Retirez la seringue préremplie du point d'injection

- Retirez l'aiguille en la tenant bien droite (Figure K).
- ⚠ **Attention – Ne remettez pas** le capuchon sur la seringue préremplie de ZINBRYTA. Vous pourriez vous piquer avec l'aiguille.
- ⚠ **Ne réutilisez pas** la seringue préremplie de ZINBRYTA.



Figure K

Après l'injection

Étape 8 : Mise au rebut de la seringue préremplie de ZINBRYTA après usage

- Jetez la seringue préremplie de ZINBRYTA usagée dans un contenant spécial et sécuritaire comme un contenant pour objets tranchants et pointus, ou selon les directives locales. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmière la bonne façon de jeter le contenant.
- ⚠ **Ne jetez pas** la seringue préremplie usagée ou le contenant dans les ordures ménagères à moins qu'il soit permis de le faire selon les directives locales.

Étape 9 : Soins au point d'injection

- Si nécessaire, posez un tampon de gaze ou un pansement adhésif sur le point d'injection.

Mises en garde générales

- ⚠ Ne réutilisez pas la seringue préremplie de ZINBRYTA.
- ⚠ Ne partagez avec personne votre seringue préremplie de ZINBRYTA.

- **Gardez la seringue préremplie de ZINBRYTA et tous vos médicaments hors de la portée des enfants.**

Entreposage

- Il est recommandé d'entreposer ZINBRYTA au réfrigérateur à une température contrôlée de 2 °C à 8 °C (36 °F à 46 °F) dans l'emballage d'origine fermé pour le protéger de la lumière.
- Si nécessaire, ZINBRYTA peut être entreposé sans réfrigération, à une température maximale de 30 °C (jusqu'à 86 °F), pendant 30 jours au maximum.
- ⚠ **Ne remettez pas** la seringue préremplie de ZINBRYTA au réfrigérateur après l'avoir laissée revenir à la température ambiante.
- ⚠ **Évitez de** congeler ZINBRYTA ou de l'exposer à des températures élevées.

MODE D'EMPLOI
ZINBRYTA^{MC}
(daclizumab bêta)

solution injectable en auto-injecteur prérempli, pour administration sous-cutanée

Lisez le Mode d'emploi avant de commencer à utiliser ZINBRYTA et chaque fois que vous renouvellez votre ordonnance, car de nouveaux renseignements pourraient s'y trouver. Les renseignements présentés ici ne remplacent pas vos discussions avec votre médecin ou infirmière concernant votre état médical ou votre traitement.

Il est très important que vous passiez des tests sanguins pour vérifier votre fonction hépatique avant de commencer le traitement par ZINBRYTA, avant votre prochaine dose mensuelle au cours du traitement et pendant six mois après que vous aurez cessé d'utiliser ZINBRYTA.

Remarques :

- Si vous avez de la difficulté ou des questions, téléphonez à l'équipe du programme de soutien Biogen UNI[®] au numéro sans frais 1 855 676-6300.
- **Avant d'utiliser l'auto-injecteur pour la première fois**, votre médecin ou votre infirmière doit vous montrer, à vous ou à votre aidant, comment préparer et effectuer correctement une injection avec l'auto-injecteur.
- L'auto-injecteur est destiné aux injections sous-cutanées seulement (sous la peau).
- Chaque auto-injecteur ne peut être utilisé qu'une seule fois.
- **Ne partagez** votre auto-injecteur avec personne. En laissant une autre personne se servir de votre auto-injecteur, vous pourriez lui transmettre une infection ou cette personne pourrait vous transmettre une infection à son tour.
- **N'utilisez pas** plus d'un auto-injecteur par mois.
- **N'utilisez pas** l'auto-injecteur s'il a été échappé ou s'il est visiblement endommagé.

Matériel requis pour l'injection de ZINBRYTA avec l'auto-injecteur :

- **1 auto-injecteur de ZINBRYTA à 150 mg (Figure A)**

Avant l'utilisation – Parties de l'auto-injecteur de ZINBRYTA (Figure A) :

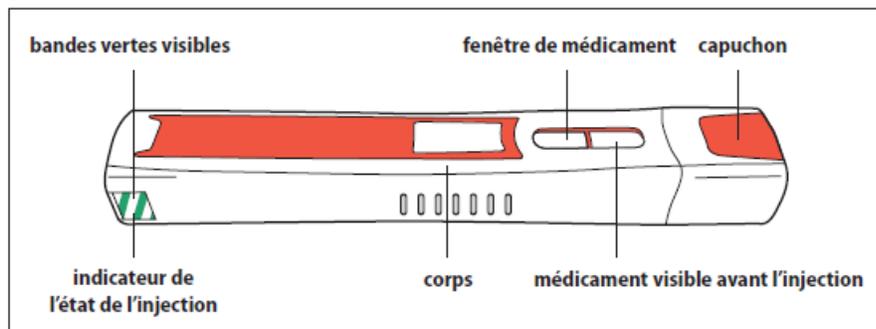
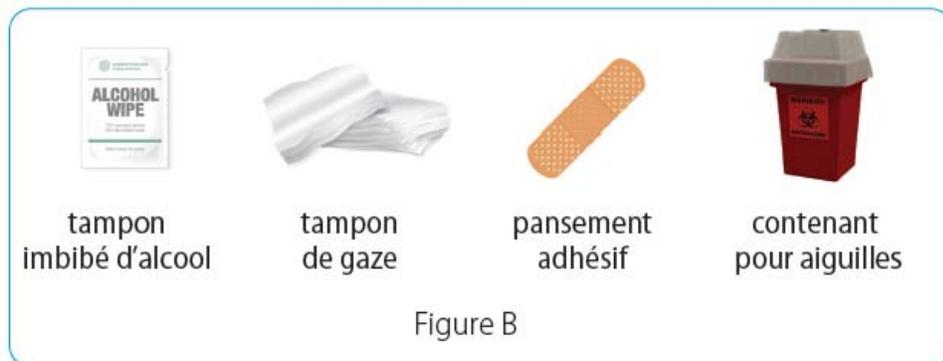


Figure A

⚠ Attention – Ne retirez pas le capuchon jusqu’à ce que vous soyez sur le point d’effectuer l’injection. Si vous avez enlevé le capuchon, ne le remettez pas car cela risque de bloquer le mécanisme du dispositif.

Autres fournitures non incluses dans l’emballage (Figure B) :



Préparation à l’injection :

1. Sortez l’auto-injecteur du réfrigérateur.

- a. Sortez l’auto-injecteur de sa boîte et du réfrigérateur 30 minutes avant d’effectuer l’injection pour laisser l’auto-injecteur revenir à la température ambiante.

N’utilisez pas de sources de chaleur externes comme l’eau chaude pour réchauffer l’auto-injecteur.

2. Rassemblez le matériel et lavez-vous les mains

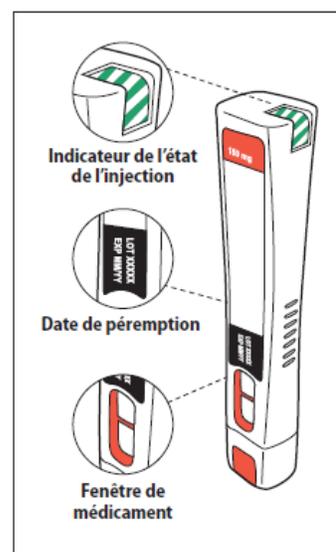
- a. Choisissez une surface de travail bien éclairée, propre et plane, comme une table. Rassemblez les fournitures dont vous ou votre aidant aurez besoin pour effectuer l’injection.
b. Lavez-vous les mains avec de l’eau et du savon.

3. Vérifiez l’auto-injecteur de ZINBRYTA (Figure C)

- a. Vérifiez l’indicateur de l’état de l’injection sur l’auto-injecteur. Vous devriez y voir des bandes vertes.
b. Vérifiez la date de péremption.
c. Vérifiez la fenêtre laissant voir le médicament pour confirmer que le médicament ZINBRYTA est incolore ou légèrement jaune.

N’utilisez pas l’auto-injecteur si :

- Vous ne voyez pas de bandes vertes dans l’indicateur de l’état de l’injection.
- La date de péremption est dépassée.
- Le liquide est trouble ou contient des particules.



N.B. : Il est possible que vous voyiez des

bulles d'air dans la fenêtre. Cela est normal et n'aura aucun effet sur la dose.

4. Choisissez et nettoyez le point d'injection

- a. Choisissez l'endroit où vous allez injecter le médicament, soit dans la cuisse, l'abdomen ou la face arrière du bras (*Figure D*).

N'injectez pas à un endroit du corps où la peau est irritée, rouge, infectée ni à un endroit présentant des bleus, une cicatrice ou un tatouage.

- b. Nettoyez la peau avec un tampon imbibé d'alcool.

N'y retouchez pas et ne soufflez par sur cette région avant l'injection.

- c. Laissez le point d'injection sécher avant d'effectuer l'injection.

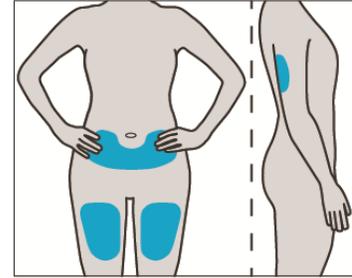


Figure D

L'injection :

5. Retirez le capuchon de l'auto-injecteur de ZINBRYTA

- a. Retirez le capuchon tel qu'illustré et mettez-le de côté pour le jeter après l'injection (*Figure E*). L'auto-injecteur est prêt pour l'injection.

⚠ Attention – Évitez de toucher, de nettoyer ou de manipuler le protège-aiguille, car vous pourriez vous piquer ou bloquer le mécanisme de l'auto-injecteur.

⚠ Attention – Ne remettez pas le capuchon sur l'auto-injecteur, car cela risque de bloquer le mécanisme de l'auto-injecteur.

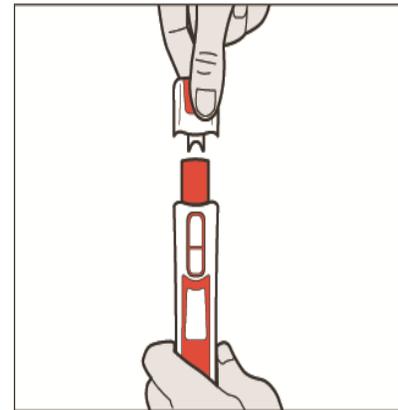


Figure E

6. Effectuez l'injection

- a. Placez l'auto-injecteur au-dessus du point d'injection choisi. Assurez-vous d'être capable de voir les bandes vertes dans l'indicateur de l'état de l'injection (Figure F).

N.B. : Soyez tout à fait prêt(e) à injecter la dose avant d'exercer une pression sur le point d'injection avec l'auto-injecteur, car le protège-aiguille s'enclenche dès que l'auto-injecteur est retiré du point d'injection.

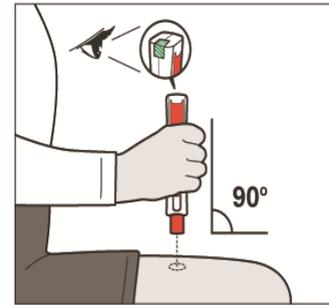


Figure F

- b. Exercez une pression sur le point d'injection avec l'auto-injecteur et maintenez cette pression jusqu'à ce que vous entendiez les clics (Figure G).

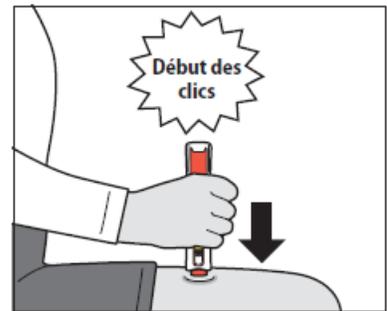


Figure G

- c. Continuez d'appuyer sur le point d'injection avec l'auto-injecteur jusqu'à ce que les clics cessent (Figure H).

Ne retirez pas l'auto-injecteur du point d'injection jusqu'à ce que les clics aient cessé et que la coche verte apparaisse dans l'indicateur de l'état de l'injection.

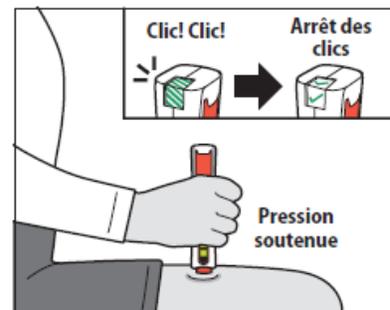


Figure H

Si vous n'entendez pas de clics ou que les coches vertes n'apparaissent pas dans l'indicateur de l'état de l'injection après que vous ayez tenté d'injecter la dose, il se peut que le mécanisme de l'auto-injecteur soit bloqué. Le cas échéant, téléphonez à l'équipe du programme de soutien Biogen UNI® au numéro sans frais 1 855 676-6300.

7. Retirez l'auto-injecteur de ZINBRYTA du point d'injection

- a. Une fois que les clics auront cessé, retirez l'auto-injecteur du point d'injection. Le protège-aiguille s'allongera pour recouvrir l'aiguille et s'enclenchera (*Figure I*).

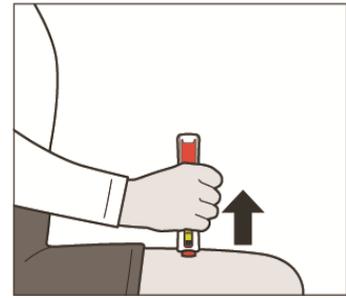


Figure I

8. Confirmez l'administration de la dose complète de ZINBRYTA (*Figure J*)

- Vérifiez l'indicateur de l'état de l'injection. Vous devriez y voir une coche verte.
- b. Vérifiez la fenêtre de médicament. Vous devriez y voir un piston jaune.

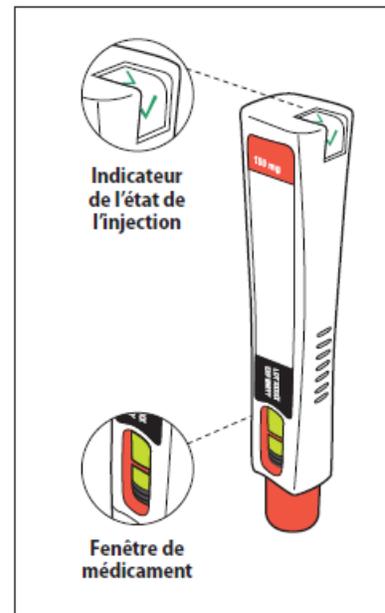


Figure J

Après l'utilisation – Parties de l'auto-injecteur de ZINBRYTA (Figure K) :

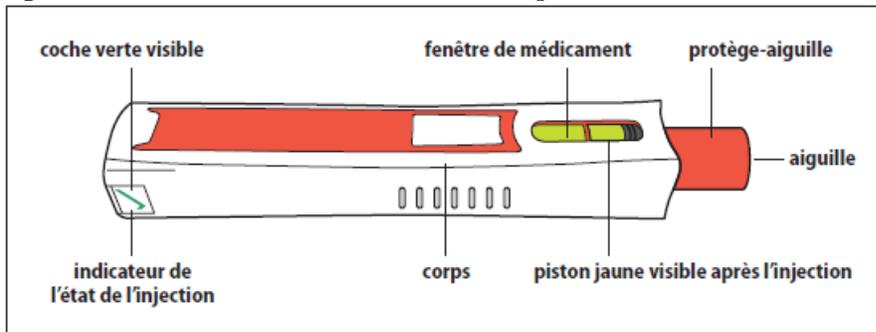


Figure K

N.B. : Une fois l'auto-injecteur retiré du point d'injection, le protège-aiguille s'enclenchera pour éviter les blessures. **Ne remettez pas** le capuchon.

Après l'injection :

9. Mise au rebut de l'auto-injecteur de ZINBRYTA après usage

- a. Jetez les auto-injecteurs de ZINBRYTA usagés dans un contenant spécial et sécuritaire comme un contenant pour objets tranchants et pointus, ou selon les directives locales. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmière la bonne façon de jeter le contenant.

Ne jetez pas les auto-injecteurs usagés ou le contenant dans les ordures ménagères à moins qu'il soit permis de le faire selon les directives locales.

Ne remettez pas le capuchon sur l'auto-injecteur de ZINBRYTA.

10. Soins au point d'injection

- a. Si nécessaire, posez un tampon de gaze ou un pansement adhésif sur le point d'injection.

Entreposage

- Il est recommandé d'entreposer ZINBRYTA au réfrigérateur à une température contrôlée de 2 °C à 8 °C (36 °F à 46 °F) dans l'emballage d'origine fermé pour le protéger de la lumière.
- Si nécessaire, ZINBRYTA peut être entreposé sans réfrigération, à une température maximale de 30 °C (jusqu'à 86 °F), pendant 30 jours au maximum.
- **Ne remettez pas** l'auto-injecteur de ZINBRYTA au réfrigérateur après l'avoir laissé revenir à la température ambiante.
- **Évitez** de congeler ZINBRYTA ou de l'exposer à des températures élevées.
- **Gardez l'auto-injecteur de ZINBRYTA et tous vos médicaments hors de la portée des enfants.**

Pour en savoir davantage au sujet de ZINBRYTA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié dans le [site Web de Santé Canada](http://www.site-Web-de-Santé-Canada) et dans le site Web du fabricant www.biogen.com, ou s'obtient en composant le numéro sans frais 1 866 477-3462.

Le présent dépliant a été rédigé par Biogen Canada Inc.

Dernière révision : Novembre 2018