

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zenapax 5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Daclizumab*5 mg pr. 1 ml infusionsvæske

1 hætteglas á 5 ml indeholder 25 mg daclizumab* (5 mg/ml).

* Rekombinant humaniseret IgG1 anti-Tac antistof fremstillet i en murin NSO myelom cellelinje under anvendelse af glutamin syntetase (GS) ekspressions system (NS_GSO) ved rekombinant DNA teknologi.

Hjælpstoffer:

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar til let opaliserende, farveløs til svagt gullig væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zenapax er indiceret til forebyggelse af akut organafstødning hos patienter som for første gang skal have en allogene nyretransplantation. Det skal anvendes sammen med immunosuppressiv terapi, inklusiv ciclosporin og kortikosteroider hos patienter som ikke er kraftigt immuniserede.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Zenapax må kun ordineres af læger som har erfaring med immunosuppressiv behandling efter organtransplantation.

Den anbefalede dosis af Zenapax til voksne og pædiatriske patienter er 1 mg/kg. Et volumen Zenapax indeholdende den nødvendige dosis sættes til 50 ml 0,9% steril natriumchloridopløsning og indgives intravenøst i løbet af 15 minutter. Infusionen kan indgives gennem en perifer eller en central vene.

Zenapax bør initialt indgives 24 timer før transplantationen. Den næste og hver af de følgende doser indgives med intervaller på 14 dage indtil der er givet i alt 5 doser.

Ældre

Erfaringerne med Zenapax til ældre patienter (over 65 år) er begrænsede på grund af det ringe antal ældre patienter som nyretransplanteres, men der er ikke holdepunkter for at ældre patienter kræver en anden dosering end yngre.

Patienter med svær nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig ved svær nedsat nyrefunktion.

Patienter med svær nedsat leverfunktion

Der findes ingen data ved svær nedsat leverfunktion.

Instruktion i hvordan Zenapax infusioner fremstilles, er beskrevet i pkt. 6.6

4.3 Kontraindikationer

Zenapax er kontraindiceret til patienter med kendt overfølsomhed overfor daclizumab eller ethvert af dets andre indholdsstoffer (se pkt. 6.1).

Zenapax er kontraindiceret ved amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er ingen erfaringer med anvendelse af Zenapax til patienter som er højt immuniserede.

Der kan optræde anafylaktiske reaktioner efter anvendelse af proteiner. Alvorlige og akutte (begyndende inden for 24 timer) overfølsomhedsreaktioner efter administration af Zenapax, både initialt og senere hen i forløbet, er sjældent rapporteret. De kliniske tegn på disse reaktioner inkluderer hypotension, takykardi, hypoxi, dyspnø, hiven efter vejret, larynxødem, lungeødem, rødmen, diaforese, temperaturstigning, udslæt og kløe. Medicin til behandling af svære overfølsomhedsreaktioner skal derfor være til rådighed for øjeblikkelig brug.

Patienter i immunosuppressiv behandling efter transplantation har øget risiko for at udvikle lymfoproliferative sygdomme og opportunistiske infektioner. Selvom Zenapax er et immunosuppressivt stof er der indtil nu ikke observeret nogen stigning i lymfoproliferative sygdomme eller opportunistiske infektioner hos patienter behandlet med Zenapax.

Der er ingen erfaringer med behandling nr. 2 eller efterfølgende behandlinger hos transplantatmodtagere.

I en enkel randomiseret kontrolleret klinisk undersøgelse hos hjertetransplanterede patienter, der sammenlignede Zenapax overfor placebo, begge anvendt i kombination med mycophenolat mofetil (CellCept 1,5 g to gange daglig), cyclosporin og kortikosteroider var der flere infektionsrelaterede dødsfald hos patienter, der fik Zenapax. Ved det 1. år efter transplantationen var 14 af 216 patienter (6,5%), som fik Zenapax og 4 af 207 patienter (1,9%), som fik placebo døde af en infektion; en forskel på 4,6% (95% CI: 0,3%, 8,8%). Af disse 14 Zenapax patienter var der 4, der døde mere end 90 dage efter at have modtaget den sidste dosis Zenapax, hvilket gør det usandsynligt, at Zenapax havde indflydelse på de infektionsrelaterede dødsfald. Den overordnede anvendelse af polyklonal antilymfocyt antistofferterapi (OKT3, ATG, ATGAM) var ens hos patienter, som fik Zenapax og hos patienter, som fik placebo, henholdsvis 18,5 og 17,9%. Hos de 40 patienter, der fik både Zenapax og antilymfocytterapi, var der 8 der døde (20,0%) mens hos de 37 patienter, der fik både placebo og antilymfocytterapi, var der 2 der døde (5,4%). Samtidig anvendelse af Zenapax med en anden antilymfocyt antistofferterapi i forbindelse med en intensiv immunosuppression med cyclosporin, mycophenolat mofetil og kortikosteroider kan være en faktor, der fører til fatal infektion.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da Zenapax er et immunglobulin forventes der ingen metaboliske lægemiddelinteraktioner.

Følgende transplantationslægemidler er anvendt i kliniske undersøgelser sammen med Zenapax uden interaktioner: ciclosporin, mycophenolatmofetil, ganciclovir, aciclovir, tacrolimus, azathioprin, antithymocyt immunglobulin, muromonab-CD3 (OKT3) og kortikosteroider.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænsede data på brugen af daclizumab til gravide kvinder. Et forsøg med cynomolgusaber har ikke vist teratogen effekt, men viste en øgning i tidlig prænatal død, som er indenfor grænserne af tidligere rapporteret hyppighed for spontane aborter for arten (se pkt.5.3). Den kliniske relevans er ukendt.

Zenapax bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det klart er nødvendigt.

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende sikker prævention under behandlingen med Zenapax og i 4 måneder efter, den sidste dosis af Zenapax er administreret.

Amning

Daclizumab udskilles i mælken hos cynomolgusaber (se pkt.5.3). Det vides ikke om Zenapax udskilles i human mælk. Men på grund af den potentielle negative effekt på den nyfødte, er amning kontraindiceret under behandlingen og i op til 4 måneder efter den sidste Zenapaxdosis.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Zenapax har ingen indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Zenapax's sikkerhedsprofil blev undersøgt overfor placebo hos patienter som samtidigt fik immunosuppressiv behandling indeholdende ciclosporin og kortikosteroider alene, med tillæg af azathioprin eller med tillæg af mycophenolatmofetil. Data fra de fire undersøgelser (O14392, O14393, O14874 og O15301) viste, at incidensen og arten af bivirkninger var sammenlignelige hos både placebo-behandlede og Zenapax-behandlede patienter. Bivirkninger rapporteredes af 95% af patienterne i den placebobehandlede gruppe og af 96% af de behandlede patienter i Zenapaxgruppen. Alvorlige bivirkninger rapporteredes af 44,4% af patienterne i den placebobehandlede gruppe og af 39,9% af de behandlede patienter i Zenapaxgruppen.

Bivirkninger, som optræder med en frekvens på $\geq 2\%$ hos patienter i hver gruppe gennem de første 3 måneder efter transplantationen er opsummeret nedenfor.

For hver organklasse, er bivirkningerne rapporteret under den relevante hyppighed, ved brug af følgende frekvenskategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); usædvanlig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$, ukendt frekvens (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). For hver frekvensinddeling er bivirkningerne ordnet i henhold til faldende alvorlighed.

Organklasse	Hyppighed	Bivirkning	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
Infektiøse og parasitære sygdomme	Almindelig	Pharyngitis	2,4	3,8
		Rhinitis	3,0	3,1
Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme	Almindelig	Diabetes mellitus	3,3	4,8
		Ophobning af væske	3,3	5,8
		Dehydrering	3,0	3,1
Psykiske lidelser	Meget almindelig	Insomni	12,5	13,7
	Almindelig	Depression	3,3	2,0
		Ængstelse	2,1	5,5
Sygdomme i nervesystemet	Meget almindelig	Rysten	19,3	15,7
	Almindelig	Hovedpine	15,5	14,7
		Svimmelhed	5,1	4,4
		Paræstesi	3,6	0,9
Øjensygdomme	Almindelig	Sløret syn	2,7	4,4
Hjertesygdomme	Almindelig	Takykardi	6,5	6,8

Organklasse	Hyppighed	Bivirkning	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293		
Karsygdomme	Meget almindelig	Hypertension (inkl. forværret)	32,1	27,7		
	Almindelig	Hypotension	8,6	10,2		
		Blødning	7,4	10,6		
		Lymfocele	7,4	6,5		
		Trombose	5,4	4,4		
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum	Meget almindelig	Dyspnø	11,9	15,4		
	Almindelig	Lungeødem	6,3	4,4		
		Pleural effusion	2,1	1,4		
		Atelektase	3,3	3,8		
		Hypoxi	2,7	3,1		
		Tilstopning af luftvejene	3,3	3,8		
		Rallen	3,3	1,4		
		Hoste	5,1	4,8		
		Abnorme vejrtrækningslyde	2,7	1,7		
Gastrointestinale sygdomme	Meget almindelig	Forstoppelse	34,8	37,9		
		Diarré	15,2	16,4		
		Opkastning	14,9	14,3		
		Kvalme	27,4	25,9		
		Dyspepsi (inkl. halsbrand)	15,1	14,7		
	Almindelig	Udspilet abdomen	5,7	4,4		
		Gastritis	2,4	0,7		
		Abdominalsmerter	9,8	13,0		
		Øvre abdominalsmerter (epigastrisk smerte)	5,4	3,8		
		Hæmorider	2,1	0,7		
		Flatulens	3,9	4,1		
				Udslæt	3,3	4,4
		Sygdomme i hud og subkutane væv	Almindelig	Acne	8,9	7,2
Kløe	3,9			5,8		
Nattesved	2,1			2,0		
Forøget svedproduktion	2,1			1,7		
Hirsutisme	4,8			2,0		
				Muskulo-skeletale smerter	12,3	12,5
Sygdomme i bevægeapparat og bindevæv	Meget almindelig					
	Almindelig	Rygsmarter	6,5	8,2		
		Muskelkramper	2,4	1,4		
		Artralgi	2,7	2,7		
		Myalgi	2,1	1,0		
Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet	Meget almindelig	Ødem	15,8	18,4		
		Perifere ødemer	28,0	30,0		
		Svækket sårheling (uden infektion)	12,2	10,2		
	Almindelig	Brystsmarter	8,6	8,9		
		Smerter	7,1	8,2		
		Træthed	7,4	9,6		
		Reaktioner på injektionsstedet	4,8	5,1		
		Pyreksi	5,4	10,2		
		Asteni	3,3	2,7		
		Kulderystelser	3,0	5,1		
				Nyresvigt	3,6	3,3
Sygdomme i nyre og urinveje	Almindelig	Renal tubulær nekrose	7,4	6,8		
		Hydronephros	2,1	4,4		
		Nyrelidelser (skader)	4,5	7,8		
		Urinvejsblødning	2,1	3,4		
		Urinretention	2,1	3,1		
				Urinvejssygdomme	2,7	2,4

Organklasse	Hyppighed	Bivirkning	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
		Oliguri	9,5	10,6
		Dysuri	6,0	12,3
Skader og forgiftninger	Almindelig	Post-traumatisk smerte	20,8	20,1

Incidens af maligniteter: Tre år efter behandling var incidensen af maligniteter 7,8% i placebogruppen sammenlignet med 6,4% i Zenapaxgruppen. Tillæg af Zenapax øgede ikke antallet af post-transplantations lymfomer, som forekom med en frekvens på 1,5% i placebogruppen og 0,7% i Zenapax gruppen.

Hyperglycæmi: Der observeredes ingen forskelle i abnorme hæmatologiske eller klinisk-kemiske laboratorieprøve resultater mellem placebo behandlede og Zenapax behandlede grupper med undtagelse af fastende blodsukker. Fastende blodsukker blev målt hos et mindre antal placebo- og Zenapax behandlede patienter. Ialt havde 16% (10 af 64 patienter) af placebo behandlede og 32% (28 af 88 patienter) af Zenapax behandlede patienter høje fastende blodsukker værdier. De fleste af disse høje værdier forekom enten førstedagen efter transplantation, når patienterne fik høje doser af kortikosteroider, eller hos patienter med diabetes.

Dødsfald, der forekom i de første 6 måneder efter transplantationen, rapporteredes hos 3,4% i placebogruppen og hos 0,6% i Zenapax gruppen. 12 måneders mortaliteten var 4,4% i placebogruppen og 1,5% i Zenapax gruppen.

Infektiose episoder, inklusive virusinfektioner, svampeinfektioner, bakteræmi, septicæmi og pneumoni, rapporteredes hos 72% af de placebobehandlede patienter og hos 68% af de Zenapax-behandlede patienter. Infektionstyperne var de samme i Zenapax- og placebogruppen. Cytomegalovirus infektion rapporteredes hos 16% af patienterne i placebogruppen og hos 13% af patienterne i Zenapax gruppen.

I sjældne tilfælde er overfølsomhedsreaktioner efter administration af Zenapax blevet rapporteret (se pkt. 4.4).

Pædiatriske patienter: Sikkerhedsprofilen for anvendelse af Zenapax til pædiatriske patienter er vist at være sammenlignelig med sikkerhedsprofilen for voksne patienter. Følgende bivirkninger forekom imidlertid hyppigere hos pædiatriske patienter: Diarré (41%), postoperativ smerte (38%), feber (33%), opkastning (33%), hypertension (28%), pruritus (21%) og infektioner i de øvre luftveje (20%) og i urinvejene (18%).

4.9 Overdosering

Der er ikke fundet nogen maksimal tolererbar Zenapax dosis hos patienter og den kunne ikke bestemmes på dyr. En dosis på 1,5 mg/kg blev givet til knoglemarvstranplanterede patienter uden der forekom uønskede hændelser. I en enkeltdosis toksikologisk undersøgelse på mus var der ingen tegn på toksicitet efter intravenøs indgift af 125 mg/kg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: selektive immunsupprimerende midler,
ATC code: L04A A08

Klinisk farmakologi

Zenapax indeholder daclizumab, et rekombinant humaniseret IgG 1 anti-Tac antistof, og virker som en interleukin (IL-2) receptor antagonist. Daclizumab binder sig med høj specificitet til alfa- eller Tac-

subdelen af højaffinitets IL-2 receptorkomplekset (udtrykt på aktiverede T celler) og hæmmer IL-2 bindingen og den biologiske aktivitet. Administration af Zenapax hæmmer IL-2-medieret aktivering af lymfocytter, en kritisk pathway i det cellulære immunrespons som er involveret i allotransplantat rejektion. Daclizumab mætter Tac- receptoren i ca. 90 dage i den anbefalede dosering hos de fleste patienter. I de kliniske undersøgelser udvikledes der antistoffer overfor daclizumab hos ca. 9% af de Zenapax-behandlede patienter, men antistofferne syntes ikke at påvirke effekt, sikkerhed, daclizumab serumniveauer eller andre af de undersøgte klinisk relevante parametre.

Der observeredes ingen større ændringer i antallet af cirkulerende lymfocytter eller cellefenotyper ved fluorescens-aktiveret celle sorteringsanalyse (FACS) udover det forventede forbigående fald i Tac+ celler.

Kombinationsbehandling hos renal allotransplanterede

I fase III undersøgelserne blev Zenapax givet sammen med et standard immunsuppressivt regime bestående af ciclosporin (5 mg/kg) og steroider (prednison eller metylprednisolon) med eller uden tillæg af azathioprin (4 mg/kg).

Begge undersøgelser viste en signifikant forbedring i forhold til placebo med hensyn til nedsættelse af hyppigheden af akut nyreforstødning seks måneder efter transplantationen, bekræftet ved biopsi. Fra de sammenlagte data forblev forskellen i biopsibevist akut afstødning statistisk signifikant et år efter transplantationen (43% sammenlignet med 28%). For de patienter, som ikke oplevede akut afstødning indenfor det første år efter transplantationen (n=345), var graden af transplantatoverlevelse efter 3 år signifikant højere sammenlignet med de patienter, der oplevede akut afstødning inden for det første år (n=190) uanset behandling. Tre års transplantatoverlevelse var ikke signifikant forskellig mellem placebo og daclizumab i det tredobbelte immunsuppressive forsøg (83% vs. 84%) eller i det dobbelte immunsuppressive forsøg (78% vs. 82%). Tre års patientoverlevelsesgraden var signifikant forskellig mellem placebo og daclizumab i det dobbelte immunsuppressive forsøg (88% vs. 96%; p=0,017) men ikke i det tredobbelte immunsuppressive forsøg (94% vs. 92%).

Nyrefunktionen evalueret ved serum creatinin og GFR var ens i begge grupper tre år efter transplantationen.

Den gavnlige effekt af profylaktisk behandling med Zenapax, ved forekomsten af akut afstødning efter nyretransplantation, var ikke forbundet med efterfølgende kliniske bivirkninger, herunder udvikling af post transplantation lymfoproliferativ sygdom (PTLD) 3 år efter transplantationen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

I kliniske undersøgelser med nyretransplanterede patienter som blev behandlet med 1 mg/kg Zenapax hver anden uge, i alt 5 doser, steg gennemsnit peak-serumkoncentrationen (middel \pm SD) fra den første dosis ($21 \pm 14 \mu\text{g/ml}$) til den femte dosis ($32 \pm 22 \mu\text{g/ml}$). Den gennemsnitlige trough serumkoncentration \pm SD før femte dosis var $7.6 \pm 4.0 \mu\text{g/ml}$. Et serumniveau på 0,5 til 0,9 $\mu\text{g/ml}$ er nødvendigt for at mætte IL-2 receptoren og koncentrationer på 5 til 10 $\mu\text{g/ml}$ er nødvendige for at hæmme IL-2 medieret biologisk aktivitet. Det anbefalede daclizumabregime vil opretholde serumkoncentrationer som hos de fleste patienter er tilstrækkelige til at mætte IL-2R alfareceptorer på aktiverede T-lymfocytter i mere end 90 dage efter transplantationen. De første tre måneder er den mest kritiske periode efter transplantationen.

De estimerede eliminationshalveringstid for daclizumab varierede fra 270 til 919 timer (gennemsnit 480 timer) hos patienter med allogen nyretransplantation og svarer til den der er rapporteret for humant IgG som varierede fra 432 til 552 timer (gennemsnit 480 timer). Dette tilskrives humaniseringen af proteinet.

Populationsfarmakokinetisk analyse viste at systemisk clearance af daclizumab påvirkedes af legemsvægt, alder, køn, proteinuri og race.

Den påviste indflydelse af legemsvægten på systemisk clearance støtter doseringen af Zenapax på en mg/kg basis og opretholder serumkoncentrationer indenfor 30% af referencekoncentrationen for patient grupper med vide demografiske karakteristika. Ingen dosisjusteringer, baseret på andre kendte co-varianter (køn, proteinuri, race og alder), er nødvendige for patienter efter allogen nyretransplantation.

Pædiatriske patienter: Farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber blev vurderet på 61 pædiatriske patienter behandlet med en dosis Zenapax på 1 mg/kg i.v. hver 14. dag til ialt 5 doser. Peak serum koncentrationer (peak \pm SD) øgedes mellem den første dose (16 ± 12 μ g/ml) og den femte dose (21 ± 14 μ g/ml). Middel trough serum koncentrationen var $5,0 \pm 2,7$ μ g/ml før den femte dose. Tac-delen af IL-2 receptoren blev mættet umiddelbart efter første dosis på 1,0 mg/kg daclizumab og forblev mættet i mindst 3 måneder efter transplantationen. Mætningen af Tac-delen af IL-2 receptoren var den samme som observeredes hos voksne patienter som fik samme dosis.

Der er ingen farmakokinetisk interaktion mellem Zenapax og mycophenolsyre, mycophenolatmofetils aktive metabolit (CellCept).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Daclizumab tolereredes godt af mus, rotte og kanine efter enkelt-bolusdoser, intravenøst eller subkutant, i doser fra 50 til 125 mg/kg og efter 28 dages administration af 15 mg/kg til aber. En af 18 aber fik en anafylaktisk reaktion efter daclizumab. Der opretholdtes acceptable daclizumabkoncentrationer hos alle 18 aber bortset fra 2 som udviklede anti-daclizumabantistoffer. Der var ingen krydsreaktioner in-vitro mellem daclizumab og humane cryosektioner (28 organer) ved koncentrationer op til 56 mg/ml, demonstrerende fravær af non-specifik binding. I de undersøgte standard tests var daclizumab ikke genotoksisk.

Et præklinisk reproduktionstoxicitetstudie med daclizumab har vist en øget risiko for tidlig prænatal død hos cynomolgusaber i forhold til placebo. Resultaterne viser imidlertid stor variation imellem dyrene og var indenfor grænserne for tidligere rapporteret variation for denne art. Det totale antal af prænatale dødsfald for hele drægtighedsperioden varierede fra 20 % til 45 %. Hyppigheden af dødfødte, kejsersnit og sædefødsler var sammenlignelig mellem kontrolgruppen og behandlingsgrupperne.

I det samme prækliniske reproduktionstoxicitetstudie med daclizumab, hvor cynomolgusaberne fik doser, der svarer til 5-10 gange normal human dosis (10 mg /kg), udskilte fire ud af syv aber meget lave koncentrationer af daclizumab (0,17 % - 0,28 % af maternelt serum niveau) i brystmælk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Polysorbat 80
Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat, vandfri
Dinatriumphosphat, vandfri
Saltsyre, koncentreret
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Der er ikke set uforligelighed mellem Zenapax og polyvinylchloridposer eller infusionsæt.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter fortynding anbefales det, at den tilberedte infusionsvæske anvendes med det samme. Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under anvendelsen i 24 timer ved 2 °C-8 °C eller i 4 timer ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den færdigt tilberedte infusionsvæske dog anvendes med det samme. Præparatet er ikke beregnet til at opbevares efter fortyndingen, med mindre denne har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Hvis infusionsvæsken ikke anvendes med det samme sker opbevaringen på brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

- Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
- Må ikke nedfryses.
- Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

6.5 Emballage (art og indhold)

5 ml i et hætteglas (Type I glas). Pakningsstørrelser på 1 eller 3 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

Instruktioner for brug og håndtering

Zenapax må IKKE injiceres direkte. Det skal fortyndes med 50 ml steril 0,9% natriumkloridopløsning før det gives intravenøst. Opløsningen må ikke rystes. Opløsningen blandes ved at vende posen forsigtigt op og ned for at undgå skumning. Pas på at bevare opløsningen steril da den ikke indeholder antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriestatiske stoffer. Zenapax er en farveløs opløsning leveret i et hætteglas til éngangs brug. Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for urenheder og misfarvning før administrationen. Når infusionsopløsningen er tilberedt skal den straks indgives intravenøst. Hvis fortyndingen er sket aseptisk kan infusionsvæsken opbevares i 24 timer i køleskab ved 2 °C - 8 °C eller i 4 timer ved 25 °C.

Andre lægemidler eller stoffer må ikke tilsættes eller infunderes samtidigt gennem den samme infusionslange.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/098/001 (pakning med 1 hætteglas)
EU/1/99/098/002 (pakning med 3 hætteglas)

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 26 februar 1999
Dato for genregistrering: 14. april 2004

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Hoffmann-La Roche Inc.
340 Kingsland Street
Nutley
New Jersey
USA

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
TYSKLAND

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2)

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zenapax 5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Daclizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Daclizumab*..... 5 mg pr. 1 ml infusionsvæske

1 hætteglas á 5 ml indeholder 25 mg daclizumab* (5 mg/ml).

* Rekombinant humaniseret IgG1 anti-Tac antistof fremstillet i en murin NSO myelom cellelinje under anvendelse af glutamin syntese (GS) ekspressions system (NS_GSO) ved rekombinant DNA teknologi.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Polysorbat 80; natriumchlorid; natriumdihydrogenphosphat, vandfri; dinatriumphosphat, vandfri; saltsyre, koncentreret; natriumhydroxid; vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas á 5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs infusion efter fortynding
Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C)
Må ikke nedfryses
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/098/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATIONER I BRAILLE-SKRIFT

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zenapax 5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Daclizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Daclizumab*..... 5 mg pr. 1 ml infusionsvæske-

1 hætteglas á 5 ml indeholder 25 mg daclizumab* (5 mg/ml).

* Rekombinant humaniseret IgG1 anti-Tac antistof fremstillet i en murin NSO myelom cellelinje under anvendelse af glutamin syntetase (GS) ekspressions system (NS_GSO) ved rekombinant DNA teknologi.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Polysorbat 80; natriumchlorid; natriumdihydrogenphosphat, vandfri; dinatriumphosphat, vandfri; saltsyre, koncentreret; natriumhydroxid; vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

3 hætteglas á 5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs infusion efter fortynding
Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C)
Må ikke nedfryses
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/098/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATIONER I BRAILLE-SKRIFT

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)

Zenapax 5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Daclizumab

2. ANVENDELSESMÅDE

Til intravenøs anvendelse efter fortynding
Læs indlægsedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Zenapax 5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Daclizumab

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at anvende dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.
- Kontakt Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør de fortælle det til Deres læge eller apotek.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad Zenapax er, og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at anvende Zenapax
3. Hvordan De anvender Zenapax
4. Hvilke mulige bivirkninger Zenapax har
5. Hvordan De opbevarer Zenapax
6. Yderligere oplysninger

1. HVAD ZENAPAX ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL

Daclizumab tilhører en gruppe lægemidler som kaldes immunosuppressive stoffer. Disse lægemidler hjælper med at undertrykke din krops naturlige reaktion til at afstøde dit transplanterede organ.

Daclizumab er et humaniseret monoklonalt antistof fremstilles i en murin NSO myelom cellelinje under anvendelse af glutamin syntetase (GS) ekspressions system (NS_GSO) ved rekombinant DNA teknologi. Monoklonale antistoffer er proteiner som specifikt genkender og bindes til andre unikke proteiner i organismen som kaldes antigener. Daclizumab bindes til et antigen som ligger på overfladen af specielle hvide blodlegemer, T-lymfocytter. Denne aktivitet hæmmer kroppens naturlige immunrespons som ellers kunne forårsage afstødning af transplantatet.

Zenapax anvendes til at forhindre kroppen i at afstøde transplanterede nyrer. Zenapax anvendes sammen med andre immunosuppressive lægemidler, inklusive ciclosporin og kortikosteroider.

2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT ANVENDE ZENAPAX

De bør ikke anvende Zenapax anvendes:

- hvis De er allergisk (overfølsom) over for daclizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zenapax.
- hvis De ammer

Læs venligst afsnittet nedenfor om amning.

Vær særlig forsigtig med at anvende Zenapax:

- hvis De nogensinde har haft en overfølsomhedsreaktion over for et andet immunosuppressivt lægemiddel som hjælper med at undertrykke kroppens naturlige forsvarsmekanismer.

Behandling med lægemidler som hjælper med at undertrykke kroppens naturlige forsvarsmekanismer kan øge risikoen for alvorlige sygdomme eller infektioner. Zenapax øger ikke denne risiko, , når det anvendes sammen med andre immunosuppressive lægemidler, inklusive ciclosporin og corticosteroider.

Alvorlige allergiske reaktioner kan forekomme efter indgift af proteiner. Allergiske reaktioner efter infusion af Zenapax er sjældent blevet rapporteret. Hvis De skulle udvikle en allergisk reaktion, vil Deres læge behandle Dem med passende medicin.

Anvendelse af anden medicin

Hvis De tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler. Dette er overordentligt vigtigt, da anvendelse af mere end et lægemiddel på samme tid eventuelt kan styrke eller svække effekten af de lægemidler, De tager. Derfor bør Zenapax ikke anvendes sammen med andre lægemidler uden lægens samtykke.

Graviditet og amning

De må ikke anvende denne medicin, hvis De ammer.

De bør ikke anvende denne medicin, hvis De er gravid, med mindre Deres læge beslutter, at det er nødvendigt for Dem.

Zenapax kan skade Deres ufødte eller ammende barn. Fortæl lægen med det samme, hvis De er gravid, ammer, bliver gravid eller ønsker at stifte familie i den nærmeste fremtid.

Deres læge bør informere Dem om at bruge prævention, før behandlingen med Zenapax starter, under behandlingen med Zenapax og i yderligere 4 måneder efter den sidste dosis af Zenapax.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Der er ingen holdepunkter for at antage, at Zenapax påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. HVORDAN DE ANVENDER ZENAPAX

Zenapax er IKKE beregnet til direkte injektion. Det skal fortyndes med 50 ml steril natriumchlorid opløsning før det gives til patienter.

En læge/sygeplejerske vil give en passende dosis (normalt 1 mg/kg legemsvægt) i form af en intravenøs infusion, der varer ca. 15 minutter. Den første dosis gives 24 timer før transplantationen. De vil få yderligere 4 doser med 14 dages mellemrum. I alt får De 5 doser svarende til en komplet behandling. Hele behandlingen varer almindeligvis 8 uger.

De efterfølgende infusioner får De måske en dag før eller senere end planlagt.

Spørg Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.

4. HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER ZENAPAX HAR

Som alle andre lægemidler kan Zenapax have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

Fortæl øjeblikkelig til Deres læge, hvis De oplever nogen af følgende bivirkninger: Hoste og åndenød, også hvis De ligger ned, opkastning, forvirring og mindre urinafgang end normalt. Disse bivirkninger kan forekomme, når der anvendes Zenapax. Disse bivirkninger kan være alvorlige og De kan få brug for øjeblikkelig lægehjælp.

Meget almindelige bivirkninger (som forekommer hos 1 eller flere patienter ud af 10) er:

- søvnbesvær
- rysten (tremor)
- hovedpine
- forhøjet blodtryk (hypertension)

- vejrtrækningsproblemer
- forstoppelse; diarré; opkastning; kvalme; eller halsbrand
- smerter i led og muskler
- overskud af væske i kroppen (ødem); opsvulmede arme og ben (perifere ødemer);
- problemer med sårheling

Almindelige bivirkninger (som forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100) er: betændelse i struben (pharyngitis); løbende næse (rhinitis); diabetes mellitus; højt blodsukker (hyperglykæmi); for meget væske i kroppen; dehydrering; ængstelse; depression; svimmelhed; prikkende fornemmelse; sløret syn; hjertebanken (tachycardi); blødning (hæmorragi); blodet koagulerer (thrombose); lavt blodtryk (hypotension); ophobning af væske i lymfesystemet i en del af kroppen (lymfocele); alvorlig kortåndethed, også i liggende stilling (lungeødem), væske på lungerne (pleural effusion), sammenklappende lunger (atelectase); mangel på ilt i kroppen (hypoxi); forstoppelse; hoste; larmende eller abnorme vejrtrækningslyde, inklusive rallen; udspilet mave; mavesmerter eller ubehag; luft i tarmen; hæmoroider; udslæt; kløen; acne; nattesved; øget svedtendens; øget hårvækst (hirsutisme); rygsmarter; muskelkrampe, særlig i benene; smerter i led (artragi); muskelsmerter (myalgi); brystsmarter; generelle smerter; træthed; hudirritation på injektionsstedet, feber; kulderystelser; generel svaghed; smerter i lænden og ændringer eller besvær med urinafgang (hydronephrosis); blod i urinen; smerter ved urinafgang (dysuria); mindre mængde urin (oliguria); smerter efter operation.

Sjældent forekommer allergiske reaktioner (overfølsomhedsreaktioner) overfor Zenapax.

Nogle bivirkninger forekommer oftere hos børn end hos voksne, og det drejer sig om diarré, smerter efter operation, feber, opkastning, forhøjet blodtryk, kløende hud, infektioner i næse og svælg og infektioner i urinen.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller De bemærker nogen former for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

5. HVORDAN DE OPBEVARER ZENAPAX

Opbevares utilgængeligt for børn.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

Anvend ikke Zenapax efter udløbsdatoen, som er angivet på yderpakningen og på etiketten på hætteglasset efter forkortelsen EXP. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvad Zenapax indeholder

- Det aktive stof er daclizumab
- De øvrige indholdsstoffer er polysorbit 80; natriumchlorid; natriumdihydrogenphosphat, vandfrit; dinatriumphosphat, vandfrit; saltsyre, koncentreret; natriumhydroxid; vand til injektionsvæsker.

Produktets udseende og pakningsstørrelse

Zenapax 5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning er en klar, farveløs til svagt gullig opløsning som leveres i hætteglas indeholdende 5 ml opløsning. Et hætteglas med 5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 25 mg daclizumab.

Zenapax er tilgængelig i pakningsstørrelser á 1 eller 3 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

Fremstilleren

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 525 331

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den { MM/ÅÅÅÅ }

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.eu.int/>