

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zenapax 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Daclizumab\* .....5 mg in 1 ml Infusion

Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 25 mg Daclizumab\* (5 mg/ml).

\*Rekombinanter humanisierter IgG<sub>1</sub>-anti-Tac-Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie aus einer murinen NSO-Myelom-Zelllinie unter Verwendung eines Glutaminsynthetase (GS) Expressionssystems (NS GSO) hergestellt wird

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis leicht opaleszente, farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zenapax ist zur Prophylaxe akuter Abstoßungsreaktionen nach *de novo* allogener Nierentransplantation angezeigt. Zenapax wird zusammen mit einer immunsuppressiven Standardtherapie, die Ciclosporin und Corticosteroide einschließt, an nicht-hochimmunisierte Patienten verabreicht.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zenapax soll nur von Ärzten angewendet werden, die über die notwendige Erfahrung mit einer immunsuppressiven Therapie nach einer Organtransplantation verfügen.

Die für Zenapax empfohlene Dosis beträgt für Erwachsene und Kinder 1 mg pro kg. Die Menge Zenapax, die die entsprechende Dosis enthält, wird zu 50 ml steriler 0,9%iger Kochsalzlösung hinzu gegeben und intravenös über einen Zeitraum von 15 Minuten verabreicht. Die Infusion kann sowohl über eine periphere als auch über eine zentrale Vene erfolgen.

Die erste Dosis Zenapax sollte innerhalb von 24 Stunden vor der Transplantation gegeben werden. Die nächste sowie alle weiteren Dosen werden im Abstand von jeweils 14 Tagen verabreicht, bis insgesamt fünf Dosen erreicht sind.

#### Anwendung bei älteren Patienten

Da nur selten bei älteren Patienten (älter als 65 Jahre) eine Nierentransplantation durchgeführt wird, liegen wenige Erfahrungen mit Zenapax bei diesen Patienten vor; jedoch gibt es keine Hinweise, dass ältere Patienten eine andere Dosierung als jüngere Patienten benötigen.

#### Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz

Für Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten vor.

Eine Anleitung zur Herstellung der Zenapax Infusionslösung ist in Abschnitt 6.6 zu finden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Zenapax ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Daclizumab oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Präparates kontraindiziert (siehe Abschnitt 6.1).

Zenapax ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Es liegen keine Erfahrungen mit Zenapax bei hochimmunisierten Patienten vor.

Nach der Verabreichung von Proteinen kann es zu anaphylaktischen Reaktionen kommen. Selten ist über schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (Beginn innerhalb von 24 Stunden) sowohl nach initialer als auch nach weiterer Verabreichung von Zenapax berichtet worden. Die klinischen Manifestationen dieser Ereignisse schließen Hypotonie, Tachykardie, Hypoxie, Dyspnoe, Stenoseatmung, Kehlkopfödem, Lungenödem, Hitzewallung, Schwitzen, Temperaturanstieg, Exanthem und Juckreiz ein. Dennoch sollten Medikamente für die sofortige Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen nach der Verabreichung bereitliegen.

Bei Patienten, die nach einer Transplantation mit Immunsuppressiva behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko der Entwicklung lymphoproliferativer Erkrankungen (LPDs) und opportunistischer Infektionen. Obwohl Zenapax ein Immunsuppressivum ist, wurde bis jetzt bei Patienten, die mit Zenapax behandelt wurden, kein vermehrtes Auftreten von LPDs oder opportunistischen Infektionen beobachtet.

Für Transplantatempfänger liegen keine Erfahrungen bezüglich eines zweiten oder weiteren Behandlungszyklus mit Zenapax vor.

In einer einzelnen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie an Empfängern eines Herztransplantates, in der Zenapax mit Placebo verglichen wurde, beides in Kombination mit Mycophenolatmofetil (CellCept 1,5 g zweimal täglich), Ciclosporin und Corticosteroiden, gab es bei den Patienten, die Zenapax erhalten hatten, mehr infektionsbedingte Todesfälle. Ein Jahr nach Transplantation waren 14 von 216 Patienten (6,5 %), die Zenapax erhalten hatten, und 4 von 207 Patienten (1,9 %), die Placebo erhalten hatten, an einer Infektion verstorben, ein Unterschied von 4,6 % (95 %-Konfidenzintervall: 0,3 %; 8,8 %). Von diesen 14 Patienten, die Zenapax erhalten hatten, starben 4 nach mehr als 90 Tagen nachdem sie ihre letzte Dosis Zenapax erhalten hatten, weshalb Zenapax als Ursache für diese infektionsbedingten Todesfälle unwahrscheinlich ist. Insgesamt war die Anwendung einer Therapie mit polyklonalen Antilymphozyten-Antikörpern (OKT3, ATG, ATGAM) vergleichbar bei den Patienten, die Zenapax erhalten hatten, und bei den Patienten, die Placebo erhalten hatten (18,5 % bzw. 17,9 %). Von den 40 Patienten, die sowohl Zenapax als auch eine Antilymphozytentherapie erhalten hatten, starben jedoch 8 (20 %), während von den 37 Patienten, die Placebo und eine Antilymphozytentherapie erhalten hatten, 2 Patienten (5,4 %) starben. Die gleichzeitige Anwendung von Zenapax mit einer anderen Antilymphozyten-Antikörpertherapie zusammen mit einer intensiven Immunsuppression mit Ciclosporin, Mycophenolatmofetil und Corticosteroiden kann zu letalen Infektionen führen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Da Zenapax ein Immunglobulin ist, sind keine metabolischen Interaktionen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Folgende in der Transplantationsmedizin angewendete Arzneimittel wurden zusammen mit Zenapax in klinischen Studien verwendet, ohne dass es zu einer Interaktion kam: Ciclosporin, Mycophenolatmofetil, Ganciclovir, Aciclovir, Tacrolimus, Azathioprin, Antithymozyten-Immunglobulin, Muromonab-CD3 (OKT3) und Corticosteroide.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Daclizumab bei Schwangeren vor. Eine Studie an Cynomolgus Affen zeigte keine teratogenen Effekte, aber einen Anstieg früher Aborte, die innerhalb der bekannten Rate der Spontanaborte lagen (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz ist unbekannt.

Zenapax darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Zenapax sowie in den 4 Monaten nach Abschluss der Therapie wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden.

##### Stillzeit

Daclizumab tritt bei Cynomolgus Affen in die Muttermilch über (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Zenapax in humane Muttermilch übertritt. Jedoch ist wegen des Potenzials schädigender Wirkungen auf das Neugeborene das Stillen während der Behandlung und bis zu 4 Monaten nach der letzten Dosis von Zenapax kontraindiziert.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zenapax hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Zenapax wurde im Vergleich zu Placebo bei Patienten untersucht, die gleichzeitig eine immunsuppressive Behandlung mit Ciclosporin und Corticosteroiden allein oder zusätzlich mit Azathioprin oder mit Mycophenolatmofetil erhielten. Die Daten aus 4 Studien (O14392, O14393, O14874 und O15301) zeigten, dass die Häufigkeit und die Art der unerwünschten Ereignisse bei den mit Placebo und bei den mit Zenapax behandelten Patienten ähnlich waren. Über unerwünschte Ereignisse wurde bei 95 % der mit Placebo und bei 96 % der mit Daclizumab behandelten Patienten berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 44,4 % der mit Placebo und bei 39,9 % der mit Zenapax behandelten Patienten berichtet.

Unerwünschte Ereignisse, die bei Patienten mit einer Häufigkeit von  $\geq 2\%$  in jeder Gruppe während der ersten 3 Monate nach der Transplantation auftraten, sind nachstehend gelistet.

Innerhalb der Systemorganklassen ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen nach folgenden Kategorien gelistet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ); sehr selten ( $< 1/10000$ ), unbekannt (kann von den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschtes Ereignis	Zenapax (%) n = 336	Placebo (%) n = 293
-------------------	------------	------------------------	------------------------	------------------------

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschtes Ereignis	Zenapax (%) n = 336	Placebo (%) n = 293
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Pharyngitis	2,4	3,8
		Rhinitis	3,0	3,1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Diabetes mellitus	3,3	4,8
		Hyperhydratation	3,3	5,8
		Dehydrierung	3,0	3,1
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit	12,5	13,7
	Häufig	Depression	3,3	2,0
		Angst	2,1	5,5
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Tremor	19,3	15,7
		Kopfschmerzen	15,5	14,7
	Häufig	Schwindel	5,1	4,4
		Parästhesie	3,6	0,9
Augenerkrankungen	Häufig	unscharfes Sehen	2,7	4,4
Herzkrankungen	Häufig	Tachykardie	6,5	6,8
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie (einschl. Verstärkung bestehender Hypertonie)	32,1	27,7
	Häufig	Hypotonie	8,6	10,2
		Blutungen	7,4	10,6
		Lymphozele	7,4	6,5
		Thrombose	5,4	4,4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Dyspnoe	11,9	15,4
	Häufig	Lungenödem	6,3	4,4
		Pleuraerguss	2,1	1,4
		Atelektase	3,3	3,8
		Hypoxie	2,7	3,1
		Stauungen in den Atemwegen	3,3	3,8
		Rasselgeräusche in der Lunge	3,3	1,4
		Husten	5,1	4,8
		abnorme Atemgeräusche	2,7	1,7
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Verstopfung	34,8	37,9
		Diarrhöe	15,2	16,4
		Erbrechen	14,9	14,3
		Übelkeit	27,4	25,9
		Dyspepsie (einschl. Sodbrennen)	15,1	14,7
	Häufig	abdominelles Spannungsgefühl	5,7	4,4
		Gastritis	2,4	0,7
		Bauchschmerzen	9,8	13,0
		Oberbauchschmerzen	5,4	3,8
		Hämorrhoiden	2,1	0,7
		Flatulenz	3,9	4,1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag	3,3	4,4
		Akne	8,9	7,2
		Pruritus	3,9	5,8
		nächtliches Schwitzen	2,1	2,0
		verstärktes Schwitzen	2,1	1,7
		Hirsutismus	4,8	2,0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Schmerzen der Skelettmuskulatur	12,3	12,5
	Häufig	Rückenschmerzen	6,5	8,2
		Muskelkrämpfe	2,4	1,4
		Arthralgie	2,7	2,7
		Myalgie	2,1	1,0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ödeme	15,8	18,4
		periphere Ödeme	28,0	30,0
		beeinträchtigte Wundheilung (ohne Infektion)	12,2	10,2
	Häufig	Brustschmerzen	8,6	8,9

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschtes Ereignis	Zenapax (%) n = 336	Placebo (%) n = 293
		Schmerzen	7,1	8,2
		Müdigkeit	7,4	9,6
		Irritationen an der Einstichstelle	4,8	5,1
		Fieber	5,4	10,2
		Asthenie	3,3	2,7
		Schüttelfrost	3,0	5,1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Nierenversagen	3,6	3,3
		Nierentubulusnekrose	7,4	6,8
		Hydronephrose	2,1	4,4
		Nierenerkrankung (Nierenschaden)	4,5	7,8
		Blutungen im Urogenitaltrakt	2,1	3,4
		Harnverhalten	2,1	3,1
		Störungen im Urogenitaltrakt	2,7	2,4
		Oligurie	9,5	10,6
		Dysurie	6,0	12,3
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	posttraumatische Schmerzen	20,8	20,1

*Häufigkeit maligner Erkrankungen:* Drei Jahre nach der Behandlung betrug die Häufigkeit maligner Neoplasien 7,8 % in der Placebo-Gruppe verglichen mit 6,4 % in der Zenapax Gruppe. Die zusätzliche Gabe von Zenapax erhöhte nicht die Zahl von Posttransplantationslymphomen, die mit einer Häufigkeit von 1,5 % in der Placebo-Gruppe und 0,7 % in der Zenapax Gruppe auftraten.

*Hyperglykämie:* Mit Ausnahme des Nüchternblutzuckerwertes wurden zwischen der Placebo- und der Zenapax Gruppe keine Unterschiede hinsichtlich abnormer hämatologischer oder chemischer Laborwerte beobachtet. Der Nüchternblutzuckerwert wurde bei einer kleinen Zahl mit Placebo bzw. mit Zenapax behandelter Patienten gemessen. 16 % (10 von 64 Patienten) der mit Placebo und 32 % (28 von 88 Patienten) der mit Zenapax behandelten Patienten hatten erhöhte Nüchternblutzuckerwerte. Die meisten dieser hohen Werte traten entweder am ersten Tag nach der Transplantation auf, wenn die Patienten hohe Dosen an Corticosteroiden erhielten, oder bei Patienten mit Diabetes.

Über Todesfälle, die in den ersten 6 Monaten nach der Transplantation auftraten, wurde bei 3,4 % der mit Placebo behandelten Patienten und bei 0,6 % der mit Zenapax behandelten Patienten berichtet. Nach 12 Monaten betrug die Sterblichkeit in den Placebo-Gruppen 4,4 % und in den mit Zenapax behandelten Gruppen 1,5 %.

Über infektiöse Episoden, einschließlich viraler Infektionen, Pilzinfektionen, Bakteriämien, Sepsis und Pneumonien, wurde bei 72 % der mit Placebo behandelten und bei 68 % der mit Zenapax behandelten Patienten berichtet. Die Art der beobachteten Infektionen war in beiden Gruppen vergleichbar. Bei 16 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und bei 13 % der Patienten in der mit Zenapax behandelten Gruppe trat eine Cytomegalievirus-Infektion auf.

In seltenen Fällen wurde über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen nach der Verabreichung von Zenapax berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder: Es konnte gezeigt werden, dass das Nebenwirkungsprofil von Zenapax bei Kindern vergleichbar mit dem bei Erwachsenen ist. Die folgenden unerwünschten Ereignisse traten jedoch bei Kindern häufiger auf: Diarrhö (41 %), postoperative Schmerzen (38 %), Fieber (33 %), Erbrechen (33 %), Bluthochdruck (28 %), Pruritus (21 %) sowie Infektionen der oberen Atemwege (20 %) und der Harnwege (18 %).

#### 4.9 Überdosierung

Bei den bisher behandelten Patienten wurde keine maximal tolerierbare Dosis ermittelt; diese konnte auch bei Tieren, die mit Zenapax behandelt wurden, nicht erreicht werden. Empfänger von Knochenmarkstransplantaten wurden mit einer Dosis von 1,5 mg pro kg behandelt, ohne dass es zu Nebenwirkungen kam. In einer Toxizitätsstudie mit einmaliger Verabreichung erhielten Mäuse eine Dosis von 125 mg pro kg intravenös. Es fand sich kein Hinweis für toxische Wirkungen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: selektive Immunsuppressiva,  
ATC-Code: L04A A08

#### **Klinische Pharmakologie**

Zenapax enthält als Wirkstoff Daclizumab, einen rekombinanten, humanisierten IgG<sub>1</sub>-anti-Tac-Antikörper, der als Interleukin-2(IL-2)-Rezeptor-Antagonist wirkt. Daclizumab bindet mit hoher Spezifität an die Alpha- oder Tac-Untereinheit des hochaffinen IL-2-Rezeptor-Komplexes (der auf aktivierten T-Zellen exprimiert wird) und hemmt die IL-2-Bindung und damit die biologische Aktivität des Moleküls: Die Verabreichung von Zenapax führt zu einer Hemmung der IL-2-vermittelten Lymphozytenaktivierung, die bei der Abstoßungsreaktion eines allogenen Transplantats eine entscheidende Rolle spielt. Daclizumab führt in der empfohlenen Dosierung zu einer Sättigung der Tac-Rezeptoren, die bei der Mehrheit der Patienten ungefähr 90 Tage anhält. Antikörper gegen Daclizumab wurden in etwa 9 % der mit Zenapax in klinischen Studien behandelten Patienten gefunden; sie scheinen jedoch die Wirksamkeit, die Verträglichkeit, die Serumspiegel von Daclizumab oder andere klinisch relevante Parameter, die untersucht wurden, nicht zu beeinflussen.

Mit Ausnahme der erwarteten vorübergehenden Abnahme von Tac<sup>+</sup>-Zellen wurden keine wesentlichen Veränderungen der Zahl der im Blut zirkulierenden Lymphozyten oder wesentliche phänotypische Zellveränderungen beobachtet (Analyse mittels fluoreszenz-aktivierter Zellsortierung [FACS]).

#### Kombinationstherapie bei Empfängern allogener Nierentransplantate

In den Phase-III-Studien wurde Zenapax zu einer immunsuppressiven Standardtherapie von Ciclosporin (5 mg/kg) und Steroiden (Prednison oder Methylprednisolon), mit oder ohne Azathioprin (4 mg/kg) hinzugefügt.

Beide Studien zeigten sechs Monate nach Transplantation eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich Reduktion der Rate biopsisch bestätigter akuter allogener Nierentransplantatabstoßungen. Der Unterschied zwischen den durch Biopsie nachgewiesenen akuten Abstoßungsreaktionen blieb bei den gepoolten Daten ein Jahr nach der Transplantation statistisch signifikant (43 % gegenüber 28 %). Bei den Patienten, bei denen innerhalb des ersten Jahres keine akute Abstoßungsreaktion auftrat (n = 345), war die Überlebensrate der Transplantate nach drei Jahren statistisch signifikant höher im Vergleich zu denjenigen, bei denen innerhalb des ersten Jahres eine akute Abstoßungsreaktion auftrat (n = 190), unabhängig von der Therapie. Es gab hinsichtlich des Überlebens der Transplantate nach drei Jahren keinen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Daclizumab in den Studien mit einer Dreierkombination von Immunsuppressiva (83 % gegenüber 84 %) und in den Studien mit einer Zweierkombination von Immunsuppressiva (78 % gegenüber 82 %). Hinsichtlich der Überlebensrate der Patienten nach drei Jahren gab es in der Studie mit einer Zweierkombination von Immunsuppressiva einen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Daclizumab (88 % gegenüber 96 %; p = 0,017), nicht aber in der Studie mit einer Dreierkombination von Immunsuppressiva (94 % gegenüber 92 %).

Die Nierenfunktion, bestimmt mittels Serumkreatinin und glomerulärer Filtrationsrate, war drei Jahre nach Transplantation in beiden Gruppen vergleichbar.

Drei Jahre nach Transplantation war der vorteilhafte Effekt einer Prophylaxe mit Zenapax auf die Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation nicht mit negativen klinischen Folgen verbunden, auch nicht mit der Entwicklung von Posttransplantationslymphomen (PTLD).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In klinischen Prüfungen mit Empfängern von allogenen Nierentransplantaten, die mit 1 mg Zenapax pro kg alle 14 Tage (insgesamt 5 Dosen) behandelt wurden, stiegen die mittleren maximalen Serumkonzentrationen (Mittelwert  $\pm$  SD) zwischen der ersten Dosis ( $21 \pm 14 \mu\text{g/ml}$ ) und der fünften Dosis ( $32 \pm 22 \mu\text{g/ml}$ ) an. Die minimale Serumkonzentration (Mittelwert  $\pm$  SD) vor der fünften Dosis betrug  $7,6 \pm 4,0 \mu\text{g/ml}$ . Für die Sättigung der IL-2-Rezeptoren sind Serumspiegel zwischen 0,5 und  $0,9 \mu\text{g/ml}$  erforderlich, für die Blockierung der durch IL-2-vermittelten biologischen Aktivität sind Serumspiegel zwischen 5 und  $10 \mu\text{g/ml}$  erforderlich. Die empfohlene Dosierung von Daclizumab erhält Serumkonzentrationen aufrecht, die eine Sättigung der IL-2R-alpha-Rezeptoren auf aktivierten T-Zellen für mehr als 90 Tage nach der Transplantation in der Mehrzahl der Patienten gewährleisten. Diese ersten drei Monate sind die kritischste Phase nach einer Transplantation.

Die geschätzte terminale Eliminationshalbwertszeit von Daclizumab liegt bei Patienten, die ein allogenes Nierentransplantat erhalten haben, zwischen 270 und 919 Stunden (Durchschnitt: 480 Stunden) und entspricht der Halbwertszeit, die für humanes IgG angegeben wird (432 bis 552 Stunden; Mittelwert 480 Stunden). Dies ist auf die Humanisierung des Proteins zurückzuführen.

Die Auswertung pharmakokinetischer Untersuchungen an Patientenkollektiven zeigte, dass Gesamtkörpergewicht, Alter, Geschlecht, Proteinurie und ethnische Zugehörigkeit einen Einfluss auf die systemische Clearance von Daclizumab haben.

Der nachgewiesene Einfluss des Körpergewichts auf die systemische Clearance unterstützt die Dosierung von Zenapax in mg pro kg unter Beibehaltung einer systemischen Verfügbarkeit innerhalb von 30 % der systemischen Referenzverfügbarkeit, die für Patientengruppen mit einem weiten Bereich von demographischen Charakteristika gilt. Für Empfänger von allogenen Nierentransplantaten sind aufgrund von weiteren identifizierten Kovarianten (Geschlecht, Proteinurie, ethnische Zugehörigkeit und Alter) keine zusätzlichen Dosisanpassungen erforderlich.

Kinder: Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften wurden bei 61 pädiatrischen Patienten bestimmt, die mit insgesamt 5 intravenösen Gaben von jeweils 1 mg/kg Zenapax alle 14 Tage behandelt worden waren. Die maximalen Serumkonzentrationen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) stiegen zwischen der ersten ( $16 \pm 12 \mu\text{g/ml}$ ) und der fünften Dosis ( $21 \pm 14 \mu\text{g/ml}$ ) an. Die minimale Serumkonzentration vor Gabe der fünften Dosis betrug  $5,0 \pm 2,7 \mu\text{g/ml}$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Die Tac-Untereinheit des IL-2-Rezeptors war unmittelbar nach der ersten Dosis von 1,0 mg/kg Daclizumab gesättigt und blieb mindestens für die ersten drei Monate nach der Transplantation im gesättigten Zustand. Die Sättigung der Tac-Untereinheit des IL-2-Rezeptors war ähnlich der erwachsener Patienten, die dasselbe Dosierungsregime erhalten hatten.

Es gibt keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Zenapax und Mycophenolsäure, dem aktiven Metaboliten von Mycophenolatmofetil (CellCept).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daclizumab wurde in Dosen von 50 bis 125 mg pro kg nach einmaliger intravenöser oder subkutaner Bolusinjektion von Mäusen, Ratten und Kaninchen sowie während einer 28-tägigen wiederholten Verabreichung von 15 mg/kg an Affen gut vertragen. Einer von 18 Affen zeigte eine anaphylaktische Reaktion auf Daclizumab. In diesen Affen wurden mit Ausnahme von 2 Affen, die Anti-Daclizumab-Antikörper entwickelten, ausreichende Serumspiegel von Daclizumab aufrechterhalten. In Konzentrationen bis zu 56 mg/ml wurde *in vitro* zwischen Daclizumab und humanen Gefrierschnitten von 28 Organen keine Kreuzreaktivität beobachtet; dies zeigt, dass keine unspezifischen Bindungen auftreten. In den mit Daclizumab durchgeführten Standardtests konnten keine genotoxischen Wirkungen festgestellt werden.



Eine nicht-klinische Reproduktionstoxizitätsstudie mit Daclizumab zeigte ein erhöhtes Risiko für frühe pränatale Verluste bei Cynomolgus Affen im Vergleich zu Placebo. Allerdings zeigen die Daten erhebliche Unterschiede zwischen den Tieren, lagen aber innerhalb der bekannten Bandbreite dieser Spezies. Die Gesamtheit der pränatalen Verluste variierte für die gesamte Schwangerschaftsdauer von 20 % bis 45 %. Die Häufigkeit von Todgeburten, Kaiserschnitten und Steißgeburten war zwischen der Kontroll- und der Behandlungsgruppe vergleichbar.

In derselben nicht-klinischen Reproduktionstoxizitätsstudie mit Daclizumab wurden bei vier von sieben laktierenden Cynomolgus Affen, denen das 5 - 10fache (10 mg/kg) einer normalen humanen Dosis verabreicht wurde, sehr niedrige Daclizumab-Spiegel (0,17 % - 0,28 % der maternalen Serumspiegel) in die Muttermilch sezerniert.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Polysorbat 80  
Natriumchlorid  
Natriumdihydrogenphosphat  
Dinatriumhydrogenphosphat  
Salzsäure 36 %  
Natriumhydroxid  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Zwischen Zenapax und Polyvinylchloridbeuteln oder Infusionsbestecken wurden keine Inkompatibilitäten beobachtet.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Nach Verdünnung wird die sofortige Verwendung empfohlen. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung konnte bei 2 °C - 8 °C für 24 Stunden und bei 25 °C für 4 Stunden gezeigt werden. Jedoch sollte die verdünnte Infusionslösung aufgrund von mikrobiologischen Erwägungen unmittelbar nach Zubereitung angewendet werden. Es ist nicht vorgesehen, die zubereitete Infusionslösung zu lagern, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt. Wird die verdünnte Infusionslösung nicht sofort angewendet, so liegen die Lagerungszeiten sowie die Bedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

- Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
- Nicht einfrieren.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

5 ml in einer Durchstechflasche (Glas der Klasse I). Packungen mit 1 oder 3 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

### Hinweise für die Handhabung

Zenapax darf NICHT direkt injiziert werden. Vor der intravenösen Infusion muss Zenapax in 50 ml steriler 0,9%iger Kochsalzlösung verdünnt werden. Zur Mischung der Lösung den Beutel vorsichtig mehrere Male umdrehen. Nicht schütteln, um Schaumbildung zu vermeiden. Die Sterilität der zubereiteten Lösung ist unbedingt sicherzustellen, da das Arzneimittel kein antimikrobielles Konservierungsmittel und keine bakteriostatisch wirkenden Substanzen enthält. Zenapax ist eine farblose Lösung, die in einer Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung angeboten wird. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel müssen vor der Verabreichung optisch auf Niederschläge und Verfärbungen untersucht werden. Nach der Herstellung der Infusionslösung sollte diese sofort intravenös verabreicht werden. Wenn die Verdünnung unter aseptischen Bedingungen erfolgt ist, kann die Infusionslösung bis zu 24 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C - 8 °C oder für 4 Stunden bei 25 °C gelagert werden.

Andere Arzneimittel/Substanzen sollten nicht hinzu gegeben oder gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung infundiert werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/098/001 (Packung mit 1 Durchstechflasche)  
EU/1/99/098/002 (Packung mit 3 Durchstechflaschen)

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Februar 1999  
Datum der Verlängerung: 14. April 2004

## **10. STAND DER INFORMATION**

## ANHANG II

- A. **HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN  
URSPRUNGS UND INHABER DER  
HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE  
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. **BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zenapax 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Daclizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Daclizumab\*.....5 mg in 1 ml Infusion

Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 25 mg Daclizumab\* (5 mg/ml).

\*Rekombinanter humanisierter IgG<sub>1</sub>-anti-Tac-Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie aus einer murinen NSO-Myelom-Zelllinie unter Verwendung eines Glutaminsynthetase (GS) Expressionssystems (NS GSO) hergestellt wird.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Polysorbat 80; Natriumchlorid; Dinatriumhydrogenphosphat, wasserfrei; Natriumdihydrogenphosphat, wasserfrei; Salzsäure, konzentriert; Natriumhydroxid; Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Durchstechflasche zu 5 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intravenöse Anwendung, zur Infusion nach Verdünnung  
Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C)

Nicht einfrieren

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/098/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zenapax 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Daclizumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Daclizumab\*.....5 mg in 1 ml Infusion

Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 25 mg Daclizumab\* (5 mg/ml).

\*Rekombinanter humanisierter IgG<sub>1</sub>-anti-Tac-Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie aus einer murinen NSO-Myelom-Zelllinie unter Verwendung eines Glutaminsynthetase (GS) Expressionssystems (NS GSO) hergestellt wird.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Polysorbat 80; Natriumchlorid; Dinatriumhydrogenphosphat, wasserfrei; Natriumdihydrogenphosphat, wasserfrei; Salzsäure, konzentriert; Natriumhydroxid; Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

3 Durchstechflaschen zu je 5 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intravenöse Anwendung, zur Infusion nach Verdünnung  
Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C)

Nicht einfrieren

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/098/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zenapax 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Daclizumab

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung  
Packungsbeilage beachten

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**B. PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Zenapax 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Daclizumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Zenapax und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Zenapax beachten?
3. Wie ist Zenapax anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zenapax aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### 1. WAS IST ZENAPAX UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Daclizumab gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Immunsuppressiva bezeichnet werden. Diese Arzneimittel unterdrücken die natürliche Abstoßungsreaktion des Körpers auf das transplantierte Organ.

Daclizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie aus einer murinen NSO-Myelom-Zelllinie unter Verwendung eines Glutaminsynthetase (GS) Expressionssystems (NS GSO) hergestellt wird. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die andere Eiweiße im Körper, die so genannten Antigene, erkennen und spezifisch an diese binden. Daclizumab bindet an ein Antigen, das auf der Oberfläche bestimmter weißer Blutzellen, den T-Lymphozyten, vorkommt. Dadurch wird die natürliche Immunantwort des Körpers unterdrückt, die anderenfalls zu einer Abstoßung des Transplantats führen könnte.

Zenapax wird angewendet, um Ihren Körper daran zu hindern, ein Nierentransplantat abzustößen. Zenapax wird zusammen mit anderen Immunsuppressiva, wie z.B. Ciclosporin und Corticosteroiden, verwendet.

### 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON ZENAPAX BEACHTEN?

**Zenapax darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Daclizumab oder einen der sonstigen Bestandteile von Zenapax sind;
- wenn Sie stillen.

Bitte beachten Sie den unten stehenden Abschnitt zur Anwendung in der Stillzeit.

**Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Zenapax ist erforderlich,**

- wenn es bei Ihnen jemals zu einer allergischen Reaktion gegen andere Immunsuppressiva gekommen ist, mit denen der natürliche Abwehrmechanismus des Körpers unterdrückt wird.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die natürlichen Abwehrmechanismen des Körpers unterdrücken, kann dazu führen, dass das Krebs- und Infektionsrisiko zunimmt. Zenapax erhöht dieses Risiko nicht weiter, wenn es zusammen mit anderen immunsuppressiven Arzneimitteln, einschließlich Ciclosporin und Corticosteroiden, angewendet wird.

Nach der Verabreichung von Eiweißstoffen (Proteinen) können schwere allergische Reaktionen auftreten. Im Anschluss an die Infusion von Zenapax wurde über allergische Reaktionen selten berichtet. Falls es bei Ihnen dennoch zu einer allergischen Reaktion kommt, wird Ihr Arzt Sie mit geeigneten Medikamenten behandeln.

#### **Bei Anwendung von Zenapax mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Dies ist äußerst wichtig, weil die Anwendung von mehr als einem Arzneimittel zur gleichen Zeit die Wirkung der Arzneimittel verstärken oder abschwächen kann. Daher sollte Zenapax ohne Einverständnis Ihres Arztes nicht mit anderen Arzneimitteln zusammen verwendet werden.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden, wenn Sie stillen.

Sie sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Ihr Arzt entscheidet, dass es für Sie erforderlich ist.

Zenapax kann Ihrem ungeborenen oder gestillten Kind Schaden zufügen. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, stillen, schwanger werden oder in naher Zukunft eine Familie planen.

Ihr Arzt sollte Ihnen raten, vor Beginn der Behandlung mit Zenapax, während der Behandlung mit Zenapax und zusätzlich für 4 weitere Monate nach der letzten Dosis von Zenapax empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es gibt keine Hinweise dafür, dass Zenapax Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

### **3. WIE IST ZENAPAX ANZUWENDEN?**

Zenapax ist NICHT zur direkten Injektion geeignet. Es muss vor der Anwendung mit 50 ml einer sterilen 0,9%igen Kochsalzlösung verdünnt werden.

Ausgebildetes medizinisches Personal wird Ihnen eine geeignete Dosis (normalerweise 1 mg/kg Körpergewicht) in Form einer Infusion über einen Zeitraum von 15 Minuten verabreichen. Die erste Dosis wird innerhalb von 24 Stunden vor der Transplantation verabreicht. Sie erhalten danach weitere vier Dosen, die jeweils im Abstand von 14 Tagen gegeben werden. Insgesamt erhalten Sie in einem vollständigen Behandlungszyklus fünf Dosen Zenapax. Ein Behandlungszyklus dauert üblicherweise acht Wochen.

Die vier Infusionen im Anschluss an die Transplantation können Sie jeweils auch einen Tag vor oder nach dem geplanten Verabreichungszeitpunkt erhalten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Zenapax Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie bemerken, dass eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt: Husten und Kurzatmigkeit, einschließlich beim flachem Liegen, Erbrechen, Verwirrtheit oder vermindertes Harnlassen. Diese Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Zenapax auftreten. Diese Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und dringend medizinische Behandlung erfordern.

Sehr häufige Nebenwirkungen (aufgetreten bei 1 oder mehreren von 10 Patienten) sind:

- Schlafstörungen
- Zittern (Tremor)
- Kopfschmerzen
- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Atembeschwerden
- Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Sodbrennen
- Gelenk- und Muskelschmerzen
- Flüssigkeitsansammlung im Körper (Ödeme), Anschwellen von Armen und Beinen (periphere Ödeme)
- Probleme bei der Wundheilung

Häufige Nebenwirkungen (aufgetreten bei 1 bis 10 von 100 Patienten) sind:

Entzündung des hinteren Rachens (Pharyngitis); laufende Nase (Rhinitis); Diabetes mellitus; hoher Blutzucker (Hyperglykämie); übermäßiger Wassergehalt des Körpers; Flüssigkeitsmangel im Körper (Dehydrierung); Angst; Depression; Schwindel; Kribbeln; unscharfes Sehen; schneller Herzschlag (Tachykardie); Blutungen (Hämorrhagien); Blutgerinnsel (Thrombose); niedriger Blutdruck (Hypotonie); Ansammlung von Lymphflüssigkeit in einem Teil des Körpers (Lymphozele); schwere Kurzatmigkeit, auch beim flachen Liegen in der Nacht (Lungenödem); Flüssigkeit in den Lungen (Pleuraerguss); kollabierte Lunge (Atelektase); Mangel an Sauerstoff im Körper (Hypoxie); Lungenstauung; Husten; laute oder abnormale Atemgeräusche, einschließlich Rasselgeräusche; aufgeblähter Bauch; Bauchschmerzen oder Unwohlsein; Blähungen; Hämorrhoiden; Hautausschlag; Hautjucken; Akne; nächtliches Schwitzen; verstärktes Schwitzen; vermehrte Behaarung (Hirsutismus); Rückenschmerzen; Muskelkrämpfe, besonders in den Beinen; Gelenkschmerzen (Arthralgie); Muskelschmerzen (Myalgie); Brustschmerzen; allgemeine Schmerzen; Müdigkeit; Hautirritationen an der Einstichstelle; Fieber; Schüttelfrost; allgemeine Schwäche; Schmerzen in der Lende und Veränderungen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen (Hydronephrose); Blut im Urin; Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie); verminderte Wasserausscheidung (Oligurie); Schmerzen nach einer Operation.

Selten können allergische Reaktionen (Hypersensitivität) gegen Zenapax auftreten.

Einige der Nebenwirkungen kommen häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen vor. Dies betrifft Durchfall, Schmerzen nach einer Operation, Fieber, Erbrechen, Bluthochdruck, Hautjucken, Nasen- und Halsinfektionen und Harnwegsinfektionen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## **5. WIE IST ZENAPAX AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was Zenapax enthält

- Der Wirkstoff ist Daclizumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind Polysorbat 80; Natriumchlorid; Dinatriumhydrogenphosphat, wasserfrei; Natriumdihydrogenphosphat, wasserfrei; Salzsäure, konzentriert; Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie Zenapax aussieht und Inhalt der Packung

Zenapax 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare, farblos bis leicht gelbliche Flüssigkeit und wird in Durchstechflaschen zu 5 ml Lösung angeboten. Eine Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 25 mg Daclizumab.

Zenapax ist in Packungsgrößen mit 1 oder 3 Durchstechflaschen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

#### Pharmazeutischer Unternehmer

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

#### Hersteller

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Straße 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### 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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 112 401

**Ελλάδα**

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

**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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**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

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.eu.int/> verfügbar.