

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Zenapax 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Daclizumab*5 mg por 1 ml de perfusión

Un vial de 5 ml contiene 25 mg de daclizumab* (5 mg/ml).

*Un anticuerpo anti-Tac IgG1 humanizado recombinante producido en una línea celular de mieloma NSO murino utilizando un sistema de expresión (NS GSO) glutamina sintetasa (GS) por tecnología recombinante.

Excipientes:

Para la lista completa, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Líquido de incoloro a ligeramente amarillento, de transparente a ligeramente opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zenapax está indicado en la profilaxis del rechazo agudo en pacientes que no estén hiperinmunizados, que reciben por primera vez un trasplante renal alogénico. Se administra de forma simultánea con el tratamiento inmunosupresor que incluye ciclosporina y corticosteroides.

4.2 Posología y forma de administración

Zenapax debe ser prescrito únicamente por especialistas debidamente cualificados en el uso de tratamientos inmunosupresores para trasplante de órganos.

La dosis recomendada de Zenapax en pacientes adultos y pediátricos es de 1 mg/kg. El volumen de Zenapax que contiene la dosis apropiada se añade a 50 ml de solución salina estéril al 0,9%, y se administra por vía intravenosa durante 15 minutos. Puede administrarse a través de una vena periférica o central.

Zenapax se debe administrar, inicialmente, dentro de las 24 horas previas al trasplante. La dosis siguiente y cada una de las sucesivas se aplicarán a intervalos de 14 días, hasta completar un total de 5 dosis.

Pacientes ancianos

La experiencia con Zenapax en pacientes ancianos (mayores de 65 años) es limitada, dado el escaso número de los mismos que se someten a trasplante renal, pero no hay evidencia de que los pacientes ancianos necesiten una dosis diferente a la de los pacientes jóvenes.

Pacientes con alteración renal grave

No es necesario ajustar la posología en los pacientes con alteración renal grave.

Pacientes con alteración hepática grave

No existen datos relativos a los pacientes con alteración hepática grave.

Las instrucciones para la preparación de las perfusiones de Zenapax se describen en la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Zenapax está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida al daclizumab o a cualquiera de los excipientes del producto (ver sección 6.1).

Zenapax está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No hay experiencia del uso de Zenapax en pacientes que estén hiperinmunizados.

Pueden producirse reacciones anafilácticas después de la administración de proteínas. En raras ocasiones se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y agudas (aparecidas dentro de las 24 horas) tras la administración tanto inicial como subsiguiente a Zenapax. Las manifestaciones clínicas de estas reacciones incluyen hipotensión, taquicardia, hipoxia, disnea, respiración dificultosa, edema laríngeo, edema pulmonar, sofoco, diaforesis, aumento de la temperatura, rash y prurito. Por tanto, se dispondrá de la medicación necesaria para tratar, de forma inmediata, las reacciones graves de hipersensibilidad.

Los pacientes sometidos a trasplante que reciben tratamiento inmunosupresor muestran mayor riesgo de enfermedades linfoproliferativas (ELPs) e infecciones oportunistas. Aun siendo Zenapax un medicamento inmunosupresor, no se han descrito hasta la fecha aumento de ELPs o infecciones oportunistas en pacientes tratados con el mismo.

No hay experiencia de la exposición a segundos o subsiguientes tratamientos completos con Zenapax en pacientes sometidos a trasplante.

En un único ensayo clínico controlado, randomizado, en receptores de trasplante cardíaco en el que se comparó Zenapax frente a placebo, utilizado cada uno en combinación con micofenolato mofetilo (Cellcept 1,5 g dos veces al día), ciclosporina, y corticosteroides, hubo más infecciones relacionadas con las muertes entre los pacientes que recibieron Zenapax. Tras 1 año del trasplante, 14 de 216 pacientes (6,5%) que recibieron Zenapax y 4 de 207 (1,9%) pacientes que recibieron placebo murieron de una infección, una diferencia del 4,6% (95% intervalo de confianza: 0,3%, 8,8%). De estos 14 pacientes con Zenapax, 4 murieron después de transcurrir 90 días tras recibir su última dosis de Zenapax, lo que hace improbable que Zenapax tuviera un papel en la infección relacionada con la muerte. En general, el uso de terapia con anticuerpos antilinfocíticos policlonales (OKT3, ATG, ATGAM) fue similar en pacientes que recibieron Zenapax y en pacientes que recibieron placebo, 18,5% y 17,9%, respectivamente. Sin embargo, de los 40 pacientes que recibieron Zenapax junto con terapia antilinfocítica 8 (20,0%) murieron, mientras que de los 37 pacientes que recibieron placebo y terapia antilinfocítica, 2 (5,4%) murieron. El uso concomitante de Zenapax con otra terapia de anticuerpos antilinfocíticos en el contexto de inmunosupresión intensiva con ciclosporina, micofenolato mofetilo y corticosteroides puede ser un factor que conduzca a una infección mortal.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a que Zenapax es una inmunoglobulina, no se espera que se produzcan interacciones metabólicas fármaco-fármaco.

En ensayos clínicos con Zenapax, se administraron los siguientes medicamentos para el trasplante, sin que se produjeran interacciones: ciclosporina, micofenolato mofetilo, ganciclovir, aciclovir, tacrolimus, azatioprina, inmunoglobulina antitimocítica, muromonab-CD3 (OKT3) y corticoides.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos limitados sobre la utilización de daclizumab en mujeres embarazadas. En un estudio realizado en macacos no se han observado efectos teratógenos a excepción de un aumento en el número de abortos, el cual está dentro del índice histórico de abortos espontáneos (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica.

Zenapax no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Las mujeres en edad de procrear deben usar un método contraceptivo efectivo durante el tratamiento con Zenapax y continuar su uso durante un período de 4 meses tras la última dosis de Zenapax.

Lactancia

Daclizumab se excreta en la leche de macacos (ver sección 5.3). Se desconoce si Zenapax se excreta en la leche humana. Sin embargo, debido a los posibles efectos dañinos sobre el recién nacido, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento y durante un período de 4 meses tras la última dosis de Zenapax.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zenapax sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

El perfil de seguridad de Zenapax se ha investigado, en comparación con placebo, en enfermos que recibieron de forma simultánea tratamiento inmunosupresor con ciclosporina y corticoides únicamente, con la adición de azatioprina o con la adición de micofenolato mofetilo. Los datos de los cuatro estudios (O14392, O14393, O14874 y O15301) mostraron que la incidencia y tipos de acontecimientos adversos fueron similares tanto en el grupo de pacientes tratados con placebo como en aquellos tratados con Zenapax. Se notificaron acontecimientos adversos en aproximadamente el 95% del grupo de pacientes que recibió placebo y aproximadamente el 96% del grupo tratado con daclizumab. Se notificaron acontecimientos graves en el 44,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 39,9% de los pacientes tratados con Zenapax.

Los acontecimientos adversos observados en cada grupo con una frecuencia $\geq 2\%$ de los pacientes durante los 3 primeros meses post-trasplante se enumeran más adelante.

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema	Categoría de frecuencia	Acontecimiento adverso	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Faringitis	2,4	3,8
		Rinitis	3,0	3,1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Diabetes mellitus	3,3	4,8
		Retención de líquidos	3,3	5,8
		Deshidratación	3,0	3,1
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Insomnio	12,5	13,7
	Frecuente	Depresión	3,3	2,0

Clasificación de órganos del sistema	Categoría de frecuencia	Acontecimiento adverso	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293		
		Ansiedad	2,1	5,5		
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Temblor	19,3	15,7		
		Cefalea	15,5	14,7		
		Vértigo	5,1	4,4		
	Frecuente	Parestesia	3,6	0,9		
Trastornos oculares	Frecuente	Vista borrosa	2,7	4,4		
Trastornos cardíacos	Frecuente	Taquicardia	6,5	6,8		
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión (incl. empeoramiento)	32,1	27,7		
	Frecuente	Hipotensión	8,6	10,2		
		Hemorragia	7,4	10,6		
		Linfocele	7,4	6,5		
		Trombosis	5,4	4,4		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Disnea	11,9	15,4		
	Frecuente	Edema pulmonar	6,3	4,4		
		Derrame pleural	2,1	1,4		
		Atelectasia	3,3	3,8		
		Hipoxia	2,7	3,1		
		Congestión del tracto respiratorio	3,3	3,8		
		Estertores	3,3	1,4		
		Tos	5,1	4,8		
		Ruidos respiratorios anormales	2,7	1,7		
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Estreñimiento	34,8	37,9		
		Diarrea	15,2	16,4		
		Vómitos	14,9	14,3		
		Náuseas	27,4	25,9		
		Dispepsia (incl. pirosis)	15,1	14,7		
	Frecuente	Distensión abdominal	5,7	4,4		
		Gastritis	2,4	0,7		
		Dolor abdominal	9,8	13,0		
		Dolor en la zona abdominal superior (dolor epigástrico)	5,4	3,8		
		Hemorroides	2,1	0,7		
		Flatulencia	3,9	4,1		
		Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción cutánea	3,3	4,4
				Acné	8,9	7,2
Prurito	3,9			5,8		
Sudores nocturnos	2,1			2,0		
Hiperhidrosis	2,1			1,7		
Hirsutismo	4,8			2,0		
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Muy frecuente	Dolor musculoesquelético	12,3	12,5		
	Frecuente	Dolor de espalda	6,5	8,2		
		Espasmos musculares	2,4	1,4		
		Artralgia	2,7	2,7		
		Mialgia	2,1	1,0		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Edema	15,8	18,4		
		Edema periférico	28,0	30,0		
		Alteración de la cicatrización (sin infección)	12,2	10,2		
	Frecuente	Dolor torácico	8,6	8,9		
		Dolor	7,1	8,2		
		Fatiga	7,4	9,6		
		Reacción en el lugar de administración	4,8	5,1		
		Pirexia	5,4	10,2		
		Astenia	3,3	2,7		
		Escalofríos	3,0	5,1		
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Insuficiencia renal	3,6	3,3		
		Necrosis tubular renal	7,4	6,8		

Clasificación de órganos del sistema	Categoría de frecuencia	Acontecimiento adverso	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
		Hidronefrosis	2,1	4,4
		Trastorno renal (daño)	4,5	7,8
		Hemorragia del tracto urinario	2,1	3,4
		Retención urinaria	2,1	3,1
		Trastorno del tracto urinario	2,7	2,4
		Oliguria	9,5	10,6
		Disuria	6,0	12,3
Lesiones traumáticas e intoxicaciones	Frecuente	Dolor post-traumático	20,8	20,1

Incidencia de tumores malignos: Tras tres años de tratamiento, la incidencia de tumores malignos fue del 7,8% en el grupo placebo comparado con el 6,4% en grupo con Zenapax. La adición de Zenapax no aumentó el número de linfomas post-trasplante, los cuales se presentaron con una frecuencia del 1,5% en el grupo tratado con placebo y del 0,7% en el grupo tratado con Zenapax.

Hiper glucemia: No se observaron diferencias en anomalías hematológicas o en resultados de los test químicos de laboratorio entre el grupo tratado con placebo y el grupo tratado con Zenapax, con la excepción de la glucosa en sangre determinada en ayunas. La glucosa en sangre determinada en ayunas se cuantificó en un pequeño número de pacientes tratados con placebo y con Zenapax. Un total del 16% (10 de 64 pacientes) de los tratados con placebo y el 32% (28 de 88 pacientes) de los tratados con Zenapax tuvieron niveles elevados de glucosa en sangre determinada en ayunas. La mayoría de estos niveles elevados se presentaron o bien en el primer día post-trasplante cuando los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides o bien en pacientes con diabetes.

Las muertes ocurridas durante los primeros 6 meses post-trasplante se comunicaron en el 3,4% del grupo de pacientes que recibió placebo y en el 0,6% del grupo tratado con Zenapax. La mortalidad a los 12 meses fue del 4,4% en el grupo de pacientes que recibió placebo y del 1,5% en el grupo tratado con Zenapax.

Se comunicaron episodios de infecciones, incluyendo infecciones víricas, infecciones por hongos, bacteremia y septicemia, y neumonía, en un 72% de los pacientes tratados con placebo y en un 68% de los pacientes tratados con Zenapax. El tipo de infecciones comunicadas fue similar en los grupos tratados con Zenapax y con placebo. La frecuencia de infección por citomegalovirus se comunicó en el 16% de los pacientes del grupo placebo y en el 13% de los pacientes del grupo del Zenapax.

En raras ocasiones se han comunicado reacciones graves de hipersensibilidad tras la administración de Zenapax (ver sección 4.4).

Pacientes pediátricos: El perfil de seguridad para el uso de Zenapax en pacientes pediátricos ha mostrado ser comparable al de pacientes adultos. Sin embargo, los siguientes efectos adversos ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes pediátricos: diarrea (41%), dolor en el post-operatorio (38%), fiebre (33%), vómitos (33%), hipertensión (28%), prurito (21%) e infecciones de las vías respiratorias superiores (20%) y de las vías urinarias (18%).

4.9 Sobredosis

La dosis máxima tolerada todavía no se ha determinado en los pacientes y no ha podido alcanzarse en los animales tratados con Zenapax. No obstante, se ha administrado una dosis de 1,5 mg/kg a enfermos sometidos a trasplante de médula ósea sin observarse ningún acontecimiento adverso asociado. Asimismo, se administró una dosis de 125 mg/kg por vía intravenosa en un estudio de toxicidad con dosis únicas en ratones, sin observarse ningún signo de toxicidad.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores selectivos
Código ATC: L04A A08

Farmacología Clínica

Zenapax contiene daclizumab, un anticuerpo anti-Tac IgG1 humanizado de origen recombinante que actúa como antagonista de los receptores de la interleucina 2 (IL-2). Daclizumab se une con gran especificidad a la subunidad alfa o Tac del complejo receptor IL-2 de alta afinidad (expresado en células T activadas) e inhibe la unión y la actividad biológica de la IL-2. La administración de Zenapax inhibe la activación de los linfocitos mediada por la IL-2, una vía determinante en la respuesta inmunitaria celular, implicada en el rechazo del aloinjerto. Daclizumab satura el receptor Tac durante aproximadamente 90 días en la mayoría de los pacientes, con la pauta posológica recomendada. Se desarrollaron anticuerpos frente a daclizumab en aproximadamente el 9% de los pacientes tratados con Zenapax en estudios clínicos, sin embargo esto no pareció afectar a la eficacia, la seguridad, la concentración sérica de daclizumab, ni a ningún otro parámetro clínico relevante examinado.

Mediante el análisis de clasificación de células activadas por fluorescencia (CCAF) no se observaron grandes cambios en el recuento de los linfocitos circulantes ni en los fenotipos celulares, a parte de los descensos transitorios esperados de células Tac+.

Tratamiento Combinado en Pacientes Receptores de Aloinjerto Renal

En los ensayos en Fase III, se añadió Zenapax al régimen de inmunosupresión estándar con ciclosporina (5 mg/kg) y esteroides (prednisona o metilprednisolona), con o sin adición de azatioprina (4 mg/kg).

Ambos ensayos demostraron una superioridad estadísticamente significativa frente a placebo en la reducción de la tasa de rechazo agudo, confirmado por biopsia, a los seis meses siguientes al trasplante renal alogénico. De los datos conjuntos la diferencia de rechazo agudo probado mediante biopsia, fue estadísticamente diferente tras un año del trasplante (43% comparado con 28%). Sin tener en cuenta el tratamiento, la tasa de supervivencia del injerto a tres años fue significativamente mayor en aquellos pacientes que no experimentaron rechazo agudo dentro del primer año siguiente al trasplante (n= 345), comparado con los que experimentaron rechazo agudo durante el primer año (n= 190). No hubo diferencia significativa entre placebo y daclizumab, a los tres años siguientes al trasplante, en el ensayo de triple inmunosupresión (83% vs. 84%) o el ensayo de doble inmunosupresión (78% vs. 82%). La tasa de supervivencia de pacientes, a los tres años, en el ensayo de doble inmunosupresión fue significativamente diferente entre placebo y daclizumab (88% vs. 96%; p= 0,017), pero no en el ensayo de triple inmunosupresión (94% vs 92%).

En ambos grupos la función renal evaluada por la creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular fue similar a los tres años después del trasplante.

El efecto beneficioso de la profilaxis con Zenapax sobre la incidencia del rechazo agudo tras el trasplante renal no estuvo asociado con secuela clínica adversa, incluyendo el desarrollo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD), a los tres años del trasplante.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Durante los ensayos clínicos efectuados en enfermos sometidos a trasplante renal alogénico tratados con 1 mg/kg de Zenapax cada 14 días hasta completar 5 dosis, el promedio de las concentraciones séricas (media \pm desviación estándar) aumentaron entre la primera (21 ± 14 $\mu\text{g/ml}$) y la quinta dosis (32 ± 22 $\mu\text{g/ml}$). La concentración sérica mínima media \pm la desviación estándar fue de $7,6 \pm 4,0$ $\mu\text{g/ml}$ antes de la quinta dosis. Se necesitan concentraciones séricas de 0,5 a 0,9 $\mu\text{g/ml}$ para saturar los receptores de IL-2, y concentraciones séricas de 5-10 $\mu\text{g/ml}$ para inhibir la actividad biológica mediada por IL-2. El régimen recomendado de daclizumab mantendrá las concentraciones

séricas suficientes para saturar en la mayoría de los pacientes los alfa receptores IL-2R de los linfocitos T activados durante mas de 90 días posteriores al trasplante. Estos tres primeros meses constituyen el periodo mas crítico post-trasplante.

La semivida estimada de eliminación terminal del daclizumab osciló entre 270 y 919 horas (promedio de 480 horas) en los enfermos que recibieron un trasplante renal alogénico y es equivalente a la descrita para la IgG humana la cual osciló entre las 432 y las 552 horas (promedio de 480 horas). Esto es debido a la humanización de la proteína.

El análisis farmacocinético poblacional demostró que la eliminación sistémica del daclizumab depende del peso corporal total, la edad, el sexo, la proteinuria y la raza.

El efecto conocido del peso corporal sobre la eliminación sistémica justifica que Zenapax se dosifique en mg/kg y mantiene la exposición al fármaco dentro del 30% de la exposición de referencia en un grupo de pacientes con un amplio rango de características demográficas. No es necesario realizar ajustes de posología basados en otras covariantes identificadas (sexo, proteinuria, raza y edad) en los pacientes con trasplante renal alogénico.

Pacientes pediátricos: Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas se evaluaron en 61 pacientes pediátricos tratados con una dosis intravenosa de 1 mg/kg de Zenapax cada 14 días, hasta un total de 5 dosis. La concentración máxima en suero (valor máximo + Desviación Estándar) aumentó entre la primera dosis (16 ± 12 µg/ml) y la quinta dosis (21 ± 14 µg/ml). La concentración sérica mínima media antes de la 5ª dosis fue $5,0 \pm 2,7$ µg/ml. La subunidad Tac del receptor IL-2 se saturó inmediatamente después de la primera dosis de 1,0 mg/kg de daclizumab y permaneció saturada durante al menos los primeros tres meses del periodo post-trasplante. La saturación de la subunidad Tac del receptor IL-2 fue similar a la observada en pacientes adultos tratados con el mismo régimen de dosificación.

No existen interacciones farmacocinéticas entre Zenapax y el ácido micofenólico, metabolito activo del micofenolato mofetilo (CellCept).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Daclizumab fue bien tolerado tras su administración en bolus intravenoso único o por vía subcutánea a ratones, ratas y conejos, en dosis de 50 a 125 mg/kg, y después de 28 días de su administración a monos en dosis de 15 mg/kg. Uno de los 18 monos tuvo una reacción anafiláctica al daclizumab. Se mantuvieron unas concentraciones séricas de daclizumab apreciables, exceptuando en 2 monos de los 18 que desarrollaron anticuerpos anti-daclizumab. Daclizumab no presentó reactividad cruzada in vitro frente a los cortes humanos de criocongelación (de 28 órganos) a concentraciones de hasta 56 mg/ml, que demostraron la ausencia de uniones no específicas. Daclizumab no ha resultado genotóxico en los ensayos estándar.

En un estudio no clínico de toxicidad para la reproducción con daclizumab se ha observado un aumento del riesgo de aborto en macacos en comparación con placebo. Sin embargo, los datos muestran una variabilidad inter-animal considerable y estaban dentro del índice de control histórico para esta especie. El total de abortos durante el período completo del embarazo osciló del 20% al 45%. La incidencia de mortinatalidad, cesárea y parto de nalgas fueron comparables entre el grupo control y el de tratamiento.

En el mismo estudio no clínico de toxicidad para la reproducción con daclizumab se observó que cuatro de cada siete macacos a los que se les administró de 5 – 10 veces (10 mg/kg) la dosis normal en humanos, secretaban niveles muy bajos de daclizumab en la leche materna (0,17 – 0,28% de concentración sérica materna).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polisorbato 80
Cloruro sódico
Fosfato sódico dehidrogenado anhidro,
Fosfato disódico anhidro
Ácido clorhídrico concentrado
Hidróxido sódico
Agua para inyecciones

6.2 Incompatibilidades

No se ha observado ninguna incompatibilidad entre Zenapax y las bolsas de cloruro de polivinilo o los equipos de perfusión.

6.3 Periodo de validez

3 años

Después de la dilución se recomienda un uso inmediato. Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución preparada para usar, durante 24 horas a 2 °C - 8 °C, o durante 4 horas 25 °C. Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico el producto diluido debe usarse inmediatamente. No se debe guardar el producto tras su dilución a menos que ésta se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se emplea inmediatamente, el usuario es responsable del tiempo y de las condiciones de conservación previas a su administración.

6.4 Precauciones especiales de conservación

- Conservar en nevera (2 °C –y 8 °C)
- No congelar.
- Conservar en el envase original para preservarlo de la luz

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

5 ml en un vial (vidrio Tipo I). Tamaño de envases de 1 ó de 3.

No todos los tamaños de envases pueden estar comercializados.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

Instrucciones de uso y manipulación

Zenapax NO debe inyectarse directamente. Debe diluirse en 50 ml de una solución estéril de cloruro sódico al 0,9% antes de su administración intravenosa a los pacientes. Para mezclar la solución, no la agite para evitar que se forme espuma, sino que invierta la bolsa suavemente. Procure mantener la esterilidad de la solución preparada, puesto que el medicamento no contiene conservantes antimicrobianos ni sustancias bacteriostáticas. Zenapax es una solución incolora que se suministra en viales de un solo uso. Los productos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para descartar la presencia de partículas o cambios de coloración. Una vez preparada la perfusión, se administrará inmediatamente por vía intravenosa. Si se diluye en condiciones asépticas, puede conservarse durante 24 horas en la nevera a una temperatura de 2 °C - 8 °C o de 4 horas a 25 °C.

No se debe añadir ni tampoco perfundir otros medicamentos / sustancias de forma simultánea a través de la misma vía intravenosa.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/098/001 (envase con 1 vial)
EU/1/99/098/002 (envase con 3 viales)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 de Febrero de 1999
Fecha de renovación: 14 de Abril de 2004.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DE LA SUBSTANCIA ACTIVA BIOLÓGICA Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

A. FABRICANTE(S) DE LA SUBSTANCIA ACTIVA BIOLÓGICA Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre o razón social del fabricante del principio biológico activo

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

Nombre del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase anexo I: resumen de las características del producto, 4.2).

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede

- **OTRAS CONDICIONES**

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Zenapax 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Daclizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Daclizumab*.....5 mg por 1 ml de perfusión

Un vial de 5 ml contiene 25 mg de daclizumab* (5 mg/ml).

*Un anticuerpo anti-Tac IgG1 humanizado recombinante producido en una línea celular de mieloma NSO murino utilizando un sistema de expresión (NS GSO) glutamina sintetasa (GS) por tecnología recombinante.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polisorbato 80, cloruro sódico, fosfato sódico dehidrogenado anhidro, fosfato disódico anhidro, ácido clorhídrico concentrado, hidróxido sódico, agua para inyecciones.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de 5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa, para perfusión antes de diluir
Consulte el prospecto antes de usar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C – 8°C)
No congelar
Conservar en el envase original para preservarlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/098/001

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Zenapax 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Daclizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Daclizumab*.....5 mg por 1 ml de perfusión

Un vial de 5 ml contiene 25 mg de daclizumab* (5 mg/ml).

*Un anticuerpo anti-Tac IgG1 humanizado recombinante producido en una línea celular de mieloma NSO murino utilizando un sistema de expresión (NS GSO) glutamina sintetasa (GS) por tecnología recombinante.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polisorbato 80, cloruro sódico, fosfato sódico dehidrogenado anhidro, fosfato disódico anhidro, ácido clorhídrico concentrado, hidróxido sódico, agua para inyecciones.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

3 viales de 5 ml cada uno

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa, para perfusión después de diluir
Consulte el prospecto antes de usar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C – 8°C)
No congelar
Conservar en el envase original para preservarlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/098/002

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zenapax 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Daclizumab

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa después de diluir
Consultar el prospecto antes de usar

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Zenapax 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Daclizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es Zenapax y para qué se utiliza
2. Antes de usar Zenapax
3. Cómo usar Zenapax
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zenapax
6. Información adicional

1. QUÉ ES ZENAPAX Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El daclizumab pertenece a un grupo de medicamentos llamados inmunosupresores. Estos medicamentos ayudan a suprimir la respuesta natural del organismo para rechazar el órgano trasplantado.

El daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido en una línea celular de mieloma NSO murino utilizando un sistema de expresión (NS GSO) glutamina sintetasa (GS) por tecnología recombinante. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen y se unen a otras proteínas únicas del organismo denominadas antígenos. El daclizumab se une a un antígeno situado en la superficie de glóbulos blancos específicos llamados linfocitos T. Esta actividad suprime la respuesta inmunitaria natural del organismo, que de otro modo causaría el rechazo del trasplante.

Zenapax se utiliza para prevenir que el organismo rechace los riñones trasplantados. Zenapax se usa junto con otros medicamentos inmunosupresores como la ciclosporina y los corticosteroides.

2. ANTES DE USAR ZENAPAX

No use Zenapax

- si es alérgico (hipersensible) a daclizumab o a cualquiera de los demás componentes de Zenapax.
- si está en periodo de lactancia.

Por favor, lea más adelante la sección sobre lactancia.

Tenga especial cuidado con Zenapax

- si Vd. ha tenido alguna vez alguna reacción alérgica a otros medicamentos inmunosupresores que ayudan a suprimir los mecanismos naturales de defensa del organismo.

El tratamiento con medicamentos que ayudan a suprimir los mecanismos naturales de defensa del organismo puede aumentar el riesgo de tumores malignos o infecciones. Zenapax no aumenta este

riesgo cuando se usa junto con otros medicamentos inmunosupresores, incluyendo ciclosporina y corticoesteroides.

Pueden presentarse reacciones alérgicas graves tras la administración de proteínas. En raras ocasiones se han comunicado reacciones alérgicas tras la perfusión de Zenapax. Si se le presentara alguna reacción alérgica, su médico le aplicará el tratamiento adecuado.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto es muy importante, porque tomar más de un medicamento a la vez puede potenciar o disminuir el efecto de los medicamentos que esté tomando. Por lo tanto, no debe usarse Zenapax junto con otros medicamentos sin el consentimiento de su médico.

Embarazo y lactancia

No tiene que usar este medicamento si está en periodo de lactancia.

No debe utilizar este medicamento si está embarazada excepto si su médico decide que es necesario.

Zenapax puede provocar efectos dañinos sobre el feto o el lactante. Informe inmediatamente a su médico si está embarazada, en periodo de lactancia, se queda embarazada o planea tener hijos en un futuro próximo.

Su médico debe aconsejarle la utilización de medidas anticonceptivas antes de comenzar el tratamiento con Zenapax, durante el tratamiento con Zenapax y hasta 4 meses después de la última dosis de Zenapax.

Conducción y uso de máquinas

No hay datos que indiquen que Zenapax altere la capacidad de conducir vehículos o utilizar máquinas.

3. CÓMO USAR ZENAPAX

Zenapax NO debe inyectarse directamente. Debe diluirse en 50 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9%, antes de su administración al paciente.

Un profesional sanitario le proporcionará la dosis adecuada (normalmente 1 mg por kg de peso corporal) en forma de perfusión intravenosa durante un período de 15 minutos. La primera dosis se administrará en las 24 horas previas al trasplante. Recibirá 4 dosis sucesivas, separadas entre sí 14 días. El tratamiento completo que recibirá consta de 5 dosis de Zenapax. Un tratamiento completo suele durar 8 semanas.

Las dosis sucesivas pueden administrarse con un margen de un día antes o después de la fecha de administración prevista.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Zenapax puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe inmediatamente a su médico si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos: tos y falta de respiración incluso cuando esté tumbado, vómitos, confusión o eliminación de menos orina de lo normal. Estos efectos adversos pueden aparecer cuando se use Zenapax. Estos efectos adversos pueden ser graves y usted puede necesitar asistencia médica urgente.

Los efectos adversos muy frecuentes (aparecen en 1 ó más pacientes de cada 10) son:

- dificultad para dormir
- convulsión (temblor)
- dolor de cabeza
- tensión sanguínea alta (hipertensión)
- dificultad para respirar
- estreñimiento; diarrea; vómitos; náuseas o ardor de estómago
- dolor de articulaciones y músculos
- acumulación de líquido en el cuerpo (edema); hinchazón de brazos y piernas (edema periférico);
- problemas de cicatrización

Los efectos adversos frecuentes (aparecen en 1 a 10 pacientes de cada 100) son inflamación de garganta (faringitis); moqueo (rinitis); diabetes mellitus; cantidad alta de azúcar en sangre (hiperglucemia); retención de líquidos; deshidratación; ansiedad; depresión; mareo; hormigueo; vista borrosa; aceleración de los latidos del corazón (taquicardia); sangrado (hemorragia); coágulo sanguíneo (trombosis); tensión sanguínea baja (hipotensión); acumulación de líquido linfático en una parte del cuerpo (linfocele); falta de respiración grave, incluso cuando esté tumbado por la noche (edema pulmonar); líquido en pulmones (derrame pleural); colapso pulmonar (atelectasis); falta de oxígeno en el cuerpo (hipoxia); congestión; tos; ruidos o sonidos respiratorios anormales, incluyendo sonidos crepitantes (estertores); estómago hinchado; dolor de estómago o malestar; gases; hemorroides; erupción cutánea; picazón en la piel; acné; sudores nocturnos; aumento de la sudación; vellosoidad exagerada (hirsutismo); dolor de espalda; calambres musculares, especialmente en las piernas; dolor de articulaciones (artralgia); dolor de músculos (mialgia); dolor de pecho; dolor generalizado; cansancio; irritación de la piel en el lugar de la inyección; fiebre; escalofríos; debilidad generalizada; dolor de riñones y cambios o dificultad en la eliminación de orina (hidronefrosis); sangre en la orina; dolor al orinar (disuria); eliminación reducida de orina (oliguria); dolor tras intervención quirúrgica.

Raramente, pueden aparecer reacciones alérgicas (hipersensibilidad) a Zenapax.

Algunos efectos adversos aparecen con más probabilidad en niños que en adultos, como diarrea, dolor después tras intervención quirúrgica, fiebre, vómitos, tensión sanguínea alta, picazón en la piel, infecciones de nariz y garganta e infecciones de orina.

Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE ZENAPAX

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en nevera (2° C – 8° C).

Conservar en el envase original para preservarlo de la luz.

No congelar.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y en la etiqueta del vial después de la abreviatura CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

¿Qué contiene Zenapax?

- El principio activo es daclizumab.

- Los demás componentes son polisorbato 80, cloruro sódico, fosfato sódico dehidrogenado anhidro, fosfato disódico anhidro, ácido clorhídrico concentrado, hidróxido sódico, agua para inyecciones.

Aspecto del producto y tamaño del envase

Zenapax 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión es un líquido transparente, de incoloro a ligeramente amarillento que se suministra en viales que contienen 5 ml de solución. Un vial de 5 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 25 mg de daclizumab

Zenapax está disponible en tamaños de envase de 1 y 3 viales.
Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

Titular de la autorización de comercialización

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

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

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

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

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

Este prospecto fue aprobado en {Mes/año}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.eu.int/>