

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zenapax 5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Daklitsumabia*.....5 mg 1 ml:ssa infuusiota

Yksi 5 ml:n injektioampulli sisältää 25 mg daklitsumabia (5 mg/ml).

* Humanisoitu IgG1-anti-Tac-vasta-aine, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla hiiren NSO-myeloomasolulinjassa käyttäen glutamiinisyntetaasi (GS) -ekspressiomenetelmää (NS_GSO).

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai hieman kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zenapax on indisoitu akuutin hylkimisreaktion estoon potilailla, joille suoritetaan *de novo* allogeeninen munuaisensiirto. Sitä käytetään samanaikaisesti muun immunosuppressiivisen hoidon, kuten siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa potilailla, jotka eivät ole voimakkaasti immunisoituneita.

4.2 Annostus ja antotapa

Zenapaxia saa määrätä vain elinsiirtoja seuraavaan, immunosuppressiiviseen lääkehoitoon perehtynyt lääkäri.

Zenapaxin suositeltu annos aikuisilla ja lapsilla on 1 mg/kg. Tarvittava määrä Zenapax-infuusiokonsentraattia lisätään 50 ml:aan steriiliä keittosuolaliuosta (0,9%) ja annostellaan laskimoon 15 minuutin aikana. Infuusio voidaan antaa joko perifeeriseen laskimoon tai keskuslaskimoon.

Ensimmäinen Zenapax-annos tulisi antaa 24 tunnin sisällä ennen munuaisensiirtoa. Seuraavat neljä annosta annetaan neljäntoista (14) päivän välein, niin että yhteensä annetaan viisi (5) annosta.

Vanhukset

Kokemukset Zenapaxin käytöstä vanhuksilla (yli 65-vuotiaat) ovat vähäisiä, sillä vain pieni määrä munuaisensiirroista tehdään tämänikäisille, mutta mitään syytä erilaiseen annostukseen kuin nuoremmilla potilailla ei ole osoitettu.

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta

Tietoa ei ole saatavana potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Zenapax-infuusion valmistusohjeet esitetään kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Zenapax on kontraindisoitu potilailla, jotka ovat yliherkkiä daklitsumabille tai valmisteen apuaineille (ks. kohta 6.1).

Zenapaxia ei pidä käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Zenapaxin käytöstä voimakkaasti immunisoituneilla potilailla ei ole kokemusta.

Anafylaktisia reaktioita voi esiintyä proteiinien annon jälkeen. Vakavia, äkillisiä (alkaneet 24 tunnin sisällä lääkkeen annosta) yliherkkyysoireita on raportoitu harvoin Zenapax-hoidon yhteydessä. Reaktioita on esiintynyt sekä ensimmäisellä että seuraavilla antokerroilla. Nämä reaktiot ovat kliinisesti ilmenneet hypotensiona, takykardiana, hypoksiana, dyspneana, hengityksen vinkumisena, kurkunpään turvotuksena, keuhkopöhönä, punoituksena, hikoiluna, lämmön nousuna, ihottumana ja kutinana. Vakaviin yliherkkyysoireisiin käytettäviä lääkkeitä on oltava saatavilla välittömään käyttöön.

Elinsiirron jälkeen immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla riski sairastua lymfoproliferatiivisiin sairauksiin ja opportunisti-infektioihin on suurentunut. Zenapaxilla hoidetuilla potilailla ei kuitenkaan tähän mennessä ole havaittu lymfoproliferatiivisten sairauksien tai opportunisti-infektioiden lisääntyneen, vaikka Zenapax on immunosuppressiivinen lääke.

Kokemuksia ei ole kahdesta eikä toistetuista Zenapax-hoitojaksoista elinsiirtopotilailla.

Zenapaxia verrattiin plaseboon sydämensiirtopotilailla tehdyssä randomisoidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa jokainen potilas sai lisälääkityksenä mykofenolaattimofetiilia (CellCept 1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa), siklosporiinia ja kortikosteroideja. Tutkimuksessa havaittiin enemmän infektioihin liittyviä kuolemia niillä potilailla, jotka saivat Zenapaxia. Yhden vuoden kohdalla 14 Zenapaxia saaneista 216 potilaasta (6,5%) oli kuollut infektioihin, plaseboryhmässä luku oli 4 potilasta 207 potilaasta (1,9%). Ryhmien välillä oli 4,6%:n ero (95% CI: 0,3%, 8,8%). Näistä 14:stä Zenapaxia saaneista kuolleesta potilaasta neljä kuoli, kun Zenapaxin viimeisestä annostelusta oli kulunut enemmän kuin 90 päivää, mikä tekee Zenapaxin osuuden infektioihin liittyviin kuolemiin epätodennäköiseksi. Polyklonaalisen antilymfosyyttivasta-ainehoidon (OKT3, ATG, ATGAM) käyttö oli yhtä yleistä potilailla, jotka saivat Zenapaxia tai plaseboa. Zenapaxia käyttäneistä potilaista 18,5%:lle ja plaseboa käyttäneistä potilaista 17,9%:lle annettiin polyklonaalisia antilymfosyyttivasta-aineita. Kuitenkin 8 potilasta 40:stä (20,0%) kuoli siinä ryhmässä, joka käytti sekä Zenapaxia että antilymfosyyttihoitoa. Plaseboa ja antilymfosyyttihoitoa saaneessa ryhmässä kuoli 2 potilasta 37:stä (5,4%). Samanaikainen Zenapaxin ja antilymfosyyttivasta-aineiden antaminen yhdistettynä siklosporiiniin, mykofenolaattimofetiiliin ja kortikosteroideihin saattaa olla osatekijänä kuolemaan johtavissa infektioissa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metabolisia lääkeaineinteraktioita ei ole odotettavissa, koska Zenapax on immunoglobuliini.

Seuraavia elinsiirtojen yhteydessä käytettäviä lääkkeitä on kliinisissä tutkimuksissa käytetty samanaikaisesti Zenapaxin kanssa ilman interaktioita: siklosporiini, mykofenolaattimofetiili, gansikloviiri, asikloviiri, takrolimuusi, atsatiopriini, antitymosyytti-immunoglobuliini, muromonab-CD3 (OKT3) ja kortikosteroidit.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja daklitsumabin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Cynomolgus-apinoilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia, mutta alkuraskauden sikiökuolemat lisääntyivät. Tämä on kuitenkin lajilla historiallisesti todetun spontaanin keskenmenotiheyden rajoissa (ks. kohta 5.3). Kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Zenapaxia ei pidä käyttää raskaana oleville naisille ellei se ole aivan välttämätöntä.

Jokaisen hedelmällisessä iässä olevan naispotilaan tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää koko Zenapax-hoidon ajan ja neljän kuukauden ajan viimeisen Zenapax-annoksen jälkeen.

Imetys

Daklitsumabi erittyy cynomolgus-apinan äidinmaitoon (ks. kohta 5.3). Zenapaxin erittymisestä ihmisen äidinmaitoon ei tiedetä. Johtuen mahdollisista haitallisista vaikutuksista vastasyntyneeseen, imettäminen on vasta-aiheista koko hoidon ajan ja neljän kuukauden ajan viimeisen Zenapax-annoksen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zenapaxilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Zenapaxin turvallisuusprofiilia on tutkittu plaseboon verraten potilailla, jotka saivat samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa eli siklosporiinia ja kortikosteroideja tai näitä kahta joko atsatiopriinin tai mykofenolaattimofetiilin kanssa. Tulokset neljästä tutkimuksesta (O14392, O14393, O14874 ja O15301) osoittivat, että haittatapahtumien esiintyvyys ja tyypit olivat samanlaisia sekä lumelääkkeellä että Zenapaxilla hoidetuissa potilasryhmissä. Haittatapahtumia raportoitiin 95%:lla lumelääkkeellä ja 96%:lla daklitsumabilla hoidetuista potilaista. Vakavia haittatapahtumia raportoitiin 44,4%:lla lumelääkkeellä ja 39,9%:lla Zenapaxilla hoidetuista potilaista.

Alla on lueteltu haittatapahtumia, joita esiintyi ≥ 2 %:lla potilaista jommassakummassa hoitoryhmässä ensimmäisten 3 kuukauden aikana elinsiirron jälkeen.

Elinjärjestelmän sisällä haittavaikutukset määritellään esiintyvyyksiheyden mukaisesti käyttäen seuraavia luokituksia: erittäin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000 - < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); erittäin harvinainen ($< 1/10\,000$); ei tiedossa (ei voida arvioida olemassa olevan tiedon perusteella). Haittavaikutukset luetellaan esiintyvyyksiryhmissä vakavuudeltaan laskevassa järjestyksessä.

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Haittatapahtuma | Zenapax (%) n=336 | Plasebo (%) n=293 |
|---------------------------------------|------------------|--------------------|----------------------|----------------------|
| Infektiot | Yleinen | Faryngiitti | 2.4 | 3.8 |
| | | Riniitti | 3.0 | 3.1 |
| Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt | Yleinen | Diabetes mellitus | 3.3 | 4.8 |
| | | Nesteen kertyminen | 3.3 | 5.8 |
| | | Dehydraatio | 3.0 | 3.1 |
| Psykkiset häiriöt | Erittäin yleinen | Unettomuus | 12.5 | 13.7 |
| | Yleinen | Depressio | 3.3 | 2.0 |
| | | Ahdistuneisuus | 2.1 | 5.5 |
| Hermoston häiriöt | Erittäin yleinen | Vapina | 19.3 | 15.7 |
| | | Päänsärky | 15.5 | 14.7 |
| | Yleinen | Huimaus | 5.1 | 4.4 |
| | | Parestesia | 3.6 | 0.9 |
| Silmäsairaudet | Yleinen | Näön hämärtyminen | 2.7 | 4.4 |

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Haittatapahtuma | Zenapax (%) n=336 | Plasebo (%) n=293 |
|--|------------------|---|----------------------|----------------------|
| Sydänhäiriöt | Yleinen | Takykardia | 6.5 | 6.8 |
| Verisuonistohäiriöt | Yleinen | Hypertensio (mukaanluettuna paheneminen) | 32.1 | 27.7 |
| | | Hypotensio | 8.6 | 10.2 |
| | | Verenvuoto | 7.4 | 10.6 |
| | | Lymphocele | 7.4 | 6.5 |
| | | Tromboosi | 5.4 | 4.4 |
| Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt | Yleinen | Dyspnea | 11.9 | 15.4 |
| | | Keuhkopöhö | 6.3 | 4.4 |
| | | Pleuraaliefuusio | 2.1 | 1.4 |
| | | Atelektaasi | 3.3 | 3.8 |
| | | Hypoksia | 2.7 | 3.1 |
| | | Hengityselinten kongestio | 3.3 | 3.8 |
| | | Rahinat | 3.3 | 1.4 |
| | | Yskä | 5.1 | 4.8 |
| | | Epänormaalit hengitysäänet | 2.7 | 1.7 |
| Ruoansulatuskanavanhäiriöt | Erittäin yleinen | Ummetus | 34.8 | 37.9 |
| | | Ripuli | 15.2 | 16.4 |
| | | Oksentelu | 14.9 | 14.3 |
| | | Pahoinvointi | 27.4 | 25.9 |
| | | Dyspepsia (mukaanluettuna närästys) | 15.1 | 14.7 |
| | Yleinen | Vatsan pingotus (distensio) | 5.7 | 4.4 |
| | | Gastriitti | 2.4 | 0.7 |
| | | Vatsakipu | 9.8 | 13.0 |
| | | Ylävatsakipu (epigastrinen kipu) | 5.4 | 3.8 |
| | | Peräpukamat | 2.1 | 0.7 |
| | | Ilmavaivat | 3.9 | 4.1 |
| Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt | Yleinen | Ihottuma | 3.3 | 4.4 |
| | | Akne | 8.9 | 7.2 |
| | | Kutina | 3.9 | 5.8 |
| | | Yöllinen hikoilu | 2.1 | 2.0 |
| | | Liikahikoilu | 2.1 | 1.7 |
| | | Hirsutismi | 4.8 | 2.0 |
| Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt | Yleinen | Tuki- ja liikuntaelinten kipu | 12.3 | 12.5 |
| | | Selkäkipu | 6.5 | 8.2 |
| | | Lihaskouristukset | 2.4 | 1.4 |
| | | Nivelkipu | 2.7 | 2.7 |
| | | Lihaskipu | 2.1 | 1.0 |
| Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt | Erittäin yleinen | Turvotus | 15.8 | 18.4 |
| | | Perifeerinen turvotus | 28.0 | 30.0 |
| | | Heikentynyt haavan paraneminen ilman infektiota | 12.2 | 10.2 |
| | Yleinen | Rintakipu | 8.6 | 8.9 |
| | | Kipu | 7.1 | 8.2 |
| | | Väsymys | 7.4 | 9.6 |
| | | Reaktio pistoskohdassa | 4.8 | 5.1 |
| | | Kuume | 5.4 | 10.2 |
| | | Voimattomuus | 3.3 | 2.7 |
| | | Vilunväreet | 3.0 | 5.1 |
| Munuais- ja virtsatiehäiriöt | Yleinen | Munuaisten vajaatoiminta | 3.6 | 3.3 |
| | | Tubulusnekroosi | 7.4 | 6.8 |
| | | Hydronefroosi | 2.1 | 4.4 |
| | | Munuaisvaurio | 4.5 | 7.8 |
| | | Verenvuotoa virtsateistä | 2.1 | 3.4 |
| | | Virtsaumpi | 2.1 | 3.1 |
| | | Virtsatiehäiriö | 2.7 | 2.4 |

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Haittatapahtuma | Zenapax (%) n=336 | Plasebo (%) n=293 |
|-----------------------|------------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| | | Oliguria | 9.5 | 10.6 |
| | | Dysuria | 6.0 | 12.3 |
| Vammat ja myrkytykset | Yleinen | Posttraumaattinen kipu | 20.8 | 20.1 |

Pahanlaatuisten kasvainten esiintyvyys: Kolme vuotta hoidon jälkeen pahanlaatuisten kasvainten esiintyvyys oli 7,8% placeboryhmässä ja 6,4% Zenapax-ryhmässä. Zenapax ei myöskään lisännyt siirron jälkeisten lymfoomien määrää. Placebolla hoidettujen potilaiden ryhmässä lymfoomien esiintyvyys oli 1,5% ja Zenapax-ryhmässä 0,7%.

Hyperglykemia: Placebolla ja Zenapaxilla hoidettujen ryhmien välillä ei havaittu eroja epänormaaleissa hematologisissa eikä kemiallisissa laboratoriotuloksissa lukuun ottamatta paastoverensokerin pitoisuutta. Paastoverensokerin pitoisuus mitattiin pieneltä määrältä placebolla ja Zenapaxilla hoidettuja potilaita. Placebolla hoidetuista potilaista 16%:lla (10 potilaalla 64:stä) ja Zenapaxilla hoidetuista potilaista 32%:lla (28 potilaalla 88:sta) oli korkeat paastoverensokeripitoisuudet. Useimmat korkeista pitoisuuksista ilmenivät ensimmäisenä päivänä munuaisensiirrosta potilaiden saadessa suuria kortikosteroidiannoksia tai potilailla, joilla on diabetes.

Plaseboryhmässä raportoitiin 3,4%:n ja Zenapax-ryhmässä 0,6%:n kuolleisuus ensimmäisen kuuden kuukauden aikana elinsiirron jälkeen. Kahdentoista kuukauden kuolleisuus oli 4,4% placebo- ja 1,5% Zenapax-ryhmässä.

Infektioita, kuten virusinfektioita, sieni-infektioita, bakteremiaa, sepsistä ja pneumoniaa, raportoitiin 72%:lla plaseboa saavista potilaista ja 68%:lla Zenapaxia saavista potilaista. Sekä Zenapax- että plaseboryhmässä raportoitiin tyypiltään samanlaisia infektioita. Sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamia infektioita havaittiin 16%:lla potilaista plaseboryhmässä ja 13%:lla Zenapax-ryhmässä.

Harvinaisia, vakavia yliherkkyysoireita Zenapax-hoidon yhteydessä on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Käyttö lapsilla: Zenapaxia käyttävien lapsipotilaiden turvallisuusprofiiliin on osoitettu olevan verrannollinen aikuisten turvallisuusprofiiliin. Seuraavia haittatapahtumia on kuitenkin esiintynyt enemmän lapsipotilailla: ripuli (41%), leikkauksen jälkeinen kipu (38%), kuume (33%), oksentelu (33%), hypertensio (28%), kutina (21%) sekä ylähengityksen (20%) ja virtsateiden (18%) tulehduksia.

4.9 Yliannostus

Potilaille ei ole määritetty suurinta siedettyä Zenapax-annosta eikä sitä myöskään saavutettu eläinkokeissa. Luuydinsiirtopotilaille on annettu 1,5 mg:n/kg annoksia ilman siihen liittyviä haittavaikutuksia. Eräissä kerta-annostoksistutkimuksissa hiireillä ei todettu merkkejä toksisuudesta kerta-annoksella 125 mg/kg laskimoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiivinen immunosuppressiivinen lääkeaine,
ATC-koodi: L04A A08

Kliininen farmakologia

Zenapax sisältää daklitsumabia, joka on yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu, humanisoitu IgG1 anti-Tac vasta-aine, joka toimii interleukiini-2 (IL-2) -reseptorin antagonistina. Daklitsumabi sitoutuu voimakkaasti ja spesifisti antigeeniinsä, IL-2-reseptorikompleksin (jota aktivoituvat T-solut ilmentävät) alfa- eli Tac-alayksikköön estäen IL-2:n sitoutumista siihen ja sen biologista aktiivisuutta. Zenapaxin

anto estää IL-2:n kautta välittyvää lymfosyyttien aktivaatiota, joka on keskeinen tapahtuma soluvälitteisen immuunivasteen käynnistymisessä siirteenhylkimisreaktiossa. Suositellulla annoksella daklitsumabi saturoi useimmilla potilailla Tac-reseptorin noin 90 päiväksi. Noin 9%:lle Zenapaxilla hoidetuista potilaista kehittyi kliinisissä tutkimuksissa vasta-aineita daklitsumabilille, mutta tämä ei näyttänyt vaikuttavan tehoon, turvallisuuteen, seerumin daklitsumabipitoisuuksiin eikä muihin tutkittuihin, kliinisesti merkittäviin parametreihin.

Fluoresenssiaktivoitujen solujen erittelylaskennassa (FACS) ei havaittu merkittäviä muutoksia kiertävien lymfosyyttien määrissä eikä solufenotyypeissä paitsi odotettu, ohimenevä Tac⁺-solujen väheneminen.

Yhdistelmähoito munuaisensiirtopotilailla

III-faasin tutkimuksissa Zenapax yhdistettiin tavanomaiseen immunosuppressiiviseen hoitoon, joka sisälsi joko siklosporiinia (5 mg/kg) ja steroidia (prednisoni tai metyyliprednisoloni) tai näitä kahta yhdistettynä atsatiopriiniin (4 mg/kg).

Kuusi kuukautta siirrosta molemmat tutkimukset osoittivat selvästi, että munuaissiirteiden biopsialla varmistetut akuutit hylkimisreaktiot vähentyivät tilastollisesti merkitsevästi verrattuna plaseboon. Tutkimusten yhdistettyjen tulosten mukaan tilastollisesti merkitsevä ero säilyi biopsialla varmistettujen akuuttien hylkimisreaktioiden määrässä vuoden kuluttua elinsiirrosta (43% verrattuna 28%:iin). Kolme vuotta elinsiirrosta siirrännäisen eloonjäämisaste oli merkitsevästi korkeampi niillä potilailla, jotka eivät olleet kokeneet hylkimisreaktioita ensimmäisen vuoden aikana siirrännäisen saamisesta (n = 345) verrattuna niihin, jotka kokivat hylkimisreaktioita ensimmäisen vuoden aikana (n = 190) riippumatta annetusta hoidosta. Tutkimuksessa, jossa käytettiin kolmen eri immunosuppressiivisen lääkkeen yhdistelmää, siirrännäisen eloonjäämisessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa plaseboa tai daklitsumabia saaneiden ryhmien välillä kolmen vuoden kohdalla siirrosta (83% vs. 84%). Tutkimuksessa, jossa käytettiin kahden eri immunosuppressiivisen lääkkeen yhdistelmää ei myöskään ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (78% vs. 82%). Potilaiden eloonjääminen oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi daklitsumabiryhmässä verrattuna plaseboryhmään tutkimuksessa, jossa käytettiin kahta immunosuppressiivista lääkettä (88% vs. 96%; p=0,017), mutta ei tutkimuksessa, jossa käytettiin kolmea eri lääkettä (94% vs. 92%).

Munuaisten toiminnassa ei ollut eroa kolmen vuoden kohdalla elinsiirrosta. Munuaisten toiminta määritettiin seerumin kreatiniini- ja GFR-mittausten avulla.

Zenapax-profylaksialla oli edullinen vaikutus akuuttien hylkimisreaktioiden ilmaantuvuuteen munuaissiirron jälkeen. Vaikutukseen ei liittynyt haitallisten kliinisten jälkitilojen, kuten elinsiirron jälkeisen lymfoproliferatiivisen sairauden (PTLD) kehittymistä kolmen vuoden kohdalla elinsiirrosta.

5.2 Farmakokinetiikka

Daklitsumabin keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa (keskiarvo ± keskihajonta) nousivat ensimmäisestä annoksesta (21 ± 14 mikrog/ml) viidenteen annokseen (32 ± 22 mikrog/ml) munuaisensiirtopotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin yhteensä viisi annosta Zenapaxia 1 mg/kg joka 14. päivä. Seerumista mitattujen pitoisuuksien keskiarvo ± keskihajonta oli ennen viidettä annosta 7,6 ± 4,0 mikrog/ml. Daklitsumabin pitoisuuksien on seerumissa oltava 0,5-0,9 mikrog/ml IL-2-reseptoreiden saturoimiseksi ja 5-10 mikrog/ml IL-2:n kautta välittyvän biologisen aktiivisuuden estämiseksi. Daklitsumabin suositeltu annostus takaa riittävän pitoisuuden seerumissa, jotta aktivoitujen T-lymfosyyttien IL-2R-reseptorit olisivat suurimmalla osalla potilaista saturoituja yli 90 päivän ajan elinsiirron jälkeen. Tämä kolmen kuukauden jakso on kriittisin vaihe elinsiirron jälkeen.

Daklitsumabin arvioitu lopullinen eliminaation puoliintumisaika munuaisensiirtopotilailla vaihteli 270 tunnista 919 tuntiin (keskimäärin 480 tuntia). Se vastaa raportoitua humaani-IgG:n lopullisen eliminaation puoliintumisaikaa, joka vaihteli 432-552 tuntiin (keskiarvo 480 tuntia). Tämä johtuu proteiinin humanisaatiosta.

Ihmisillä tehdyissä populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä on todettu daklitsumabin systeemisen puhdistuman olevan sidoksissa potilaan painoon, ikään, sukupuoleen, proteinuriaan sekä rotuun.

Tutkimuksissa todettu painon vaikutus lääkeaineen systeemiseen puhdistumaan puoltaa Zenapaxin annostusta painokiloa kohti (mg/kg). Tämä annostus ylläpitää lääkealtistuksen 30%:n sisällä viitealtistuksesta, joka on saatu demografisesti erilaisissa potilasryhmissä. Muiden todettujen muuttujien (sukupuoli, proteinuria, rotu tai ikä) perusteella annosta ei tarvitse säätää munuaisensiirtopotilailla.

Käyttö lapsilla: Farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia ominaisuuksia tutkittiin 61 lapsipotilaalla, joille annettiin Zenapaxia 1 mg/kg laskimonsisäisesti joka 14. päivä kaiken kaikkiaan viisi annosta. Seerumin huippupitoisuudet (huippupitoisuus \pm SD) nousivat ensimmäisen (16 ± 12 mikrog/ml) ja viidennen (21 ± 14 mikrog/ml) annoksen välillä. Seerumipitoisuuden keskiarvo ennen viidettä annosta oli $5,0 \pm 2,7$ mikrog/ml. IL-2-reseptorin Tac-alayksikkö satureoitui heti ensimmäisen daklitsumabiannoksen 1 mg/kg jälkeen ja pysyi satureoituneena ainakin kolmen ensimmäisen kuukauden ajan elinsiirrosta. IL-2-reseptorin Tac-alayksikön satureoituminen vastasi satureoitumista samaa annostusta saavilla aikuispotilailla.

Zenapaxin ja mykofenolihapon eli mykofenolaattimofetiilin (CellCept) aktiivisen metaboliitin välillä ei ole farmakokineettisiä interaktioita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Daklitsumabi oli hyvin siedetty hiirillä, rotilla ja kaneilla 50-125 mg/kg laskimoon tai ihon alle annetun kerta-annosboluksen jälkeen sekä apinoilla 28 päivän 15 mg/kg annostuksen jälkeen. Yksi 18 apinasta sai anafylaktisen reaktion daklitsumabista. Daklitsumabiseerumipitoisuudet säilyivät merkittävinä lukuun ottamatta kahta 18 apinasta, joille kehittyi vasta-aineita daklitsumabille. Ristireaktiivisuutta ei todettu *in vitro* daklitsumabin ja ihmisen kryosektioiden (28 elintä) välillä (enimmäispitoisuus 56 mikrog/ml). Tämä osoittaa, ettei epäspesifistä sitoutumista esiinny. Daklitsumabi ei ollut genotoksinen standardikokeissa.

Ei-kliiniset lisääntymistä koskevat toksisuustutkimukset daklitsumabilla ovat osoittaneet cynomolgus-apinoilla lisääntynyttä alkuraskauden keskenmenoriskiä lumelääkkeeseen verrattuna. Tulokset osoittivat kuitenkin merkittäviä eläinten välisiä vaihteluita ja ne olivat lajilla historiallisesti todetun vaihteluvälin sisällä. Kaiken kaikkiaan keskenmenojen määrä koko raskausaikana oli välillä 20-45 %. Kuolleena syntyneiden sikiöiden, keisarileikkausten ja perätilasynnytysten esiintymistiheydet olivat toisiinsa verrattavissa kontrolli- ja hoitoryhmien välillä.

Samassa daklitsumabilla tehdyssä ei-kliinisessä lisääntymistä koskevissa toksisuustutkimuksessa neljälle imettävälle cynomolgus-apolle seitsemästä annettiin 5-10 -kertaisesti (10 mg/kg) ihmiselle annettava annos. Hyvin vähäisiä daklitsumabipitoisuuksia havaittiin erittyvän äidinmaitoon (0,17 – 0,28 % äidin seerumipitoisuudesta).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80
natriumkloridi
vedetön natriumdivetyfosfaatti
vedetön dinatriumfosfaatti
väkevä kloorivetyhappo
natriumhydroksidi
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopimattomuutta ei ole havaittu Zenapaxin ja polyvinyylikloridipussien eikä infuusiolaitteistojen kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Infuusioliuoksen välitöntä käyttämistä suositellaan laimentamisen jälkeen. Liuoksen on kuitenkin osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia 2 °C -8 °C:ssa tai 4 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta laimennettu tuote tulisi käyttää välittömästi. Tuotetta ei ole tarkoitettu säilytettäväksi laimennuksen jälkeen, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

- Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).
- Ei saa jäätyä.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojassa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

5 ml injektio-pullossa (Tyypin I lasi). Pakkauskoot: 1 tai 3.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttö- ja käsittelyohjeet

Zenapaxia EI saa injisoida sellaisenaan. Se on laimennettava 50 ml:aan steriiliä fysiologista keittosuolaliuosta (0,9%) ennen laskimonsisäistä infuusiota potilaille. Liuoksen sekoittamiseksi infuusionestepussia ei pidä ravistaa, vaan varovasti kääntää ylösalaisin vaahdonmuodostuksen estämiseksi. On varmistuttava siitä, että valmistettu liuos on steriili, sillä Zenapax ei sisällä antimikrobisia säilytysaineita eikä bakteriostaattisia aineita. Zenapax on väritön liuos, jota toimitetaan kerta-annoskäyttöön tarkoitetuissa injektio-pulloissa. Parenteraaliseen käyttöön tarkoitetut lääkkeet on tarkastettava ennen käyttöä mahdollisen värinmuutoksen ja hiukkasmuodostuksen varalta. Valmis infuusioneste on annettava suonensisäisesti heti. Jos se on valmistettu aseptisesti, sen säilyvyys on 24 tuntia jääkaappilämpötilassa (2 °C - 8 °C) tai 4 tuntia 25 °C:ssa.

Muita lääkeaineita ei saa lisätä tai infusoida samanaikaisesti samaa letkua käyttäen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/99/098//001 (yhden pullon pakkaus)
EU/1/99/098//002 (kolmen pullon pakkaus)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivä: 26. helmikuuta 1999
Uudistamispäivämäärä: 14. huhtikuuta 2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA(T) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTUSLUVAN HALTIJA(T)**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA(T) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTUSLUVAN HALTIJA(T)

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei erillistä myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zenapax 5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Daklitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Daklitsumabia*.....5 mg 1 ml:ssa infuusiota

Yksi 5 ml:n injektioampulli sisältää 25 mg daklitsumabia (5 mg/ml).

* Humanisoitu IgG1-anti-Tac-vasta-aine, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla hiiren NSO-myeloomasolulinjassa käyttäen glutamiinisyntetaasi (GS) -ekspressiomenetelmää (NS_GSO).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Polysorbaatti 80, natriumkloridi, vedetön natriumdivetyfosfaatti, vedetön dinatriumfosfaatti, väkevä kloorivetyhappo, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektioampulli à 5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Annetaan laimentamisen jälkeen laskimoon
Lue pakkauseseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C)
Ei saa jäättyä
Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojassa

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/098/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zenapax 5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Daklitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Daklitsumabia*.....5 mg 1 ml:ssa infuusiota

Yksi 5 ml:n injektio pullo sisältää 25 mg daklitsumabia (5 mg/ml).

* Humanisoitu IgG1-anti-Tac-vasta-aine, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla hiiren NSO-myeloomasolulinjassa käyttäen glutamiinisyntetaasi (GS) -ekspressiomenetelmää (NS_GSO).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Polysorbaatti 80, natriumkloridi, vedetön natriumdivetyfosfaatti, vedetön dinatriumfosfaatti, väkevä kloorivetyhappo, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

3 injektio pulloa à 5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Annetaan laimentamisen jälkeen laskimoon
Lue pakkauseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C)
Ei saa jäättyä
Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojassa

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/098/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zenapax 5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Daklitsumabi

2. ANTOTAPA

Laimentamisen jälkeen laskimoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Zenapax 5 mg/ml infuusiokonsentraatti
Daklitsumabi

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Zenapax on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Zenapaxia
3. Miten Zenapaxia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zenapaxin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ ZENAPAX ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Daklitsumabi kuuluu immunosuppressiivisten lääkeaineiden ryhmään. Nämä lääkkeet auttavat heikentämään elimistösi luonnollista vastetta hylkiä siirrettyä elintä.

Daklitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla hiiren NSO-myeloomasolulinjassa käyttäen glutamiinisyntetaasi (GS) -ekspressiomenetelmää (NS_GSO). Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka tunnistavat tiettyjä muita elimistön proteiineja eli antigeeneja ja sitoutuvat niihin. Daklitsumabi sitoutuu tiettyjen valkosolujen eli T-lymfosyyttien pinnalla olevaan antigeeniin. Tämä tapahtuma vähentää elimistön luonnollista immuunivastetta, joka muuten voisi johtaa siirretyn elimen hylkimiseen.

Zenapaxia käytetään ehkäisemään elimistöäsi hylkimästä munuaissiirrännäistä. Sitä käytetään samanaikaisesti muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden, kuten siklosporiinin ja kortikosteroidien, kanssa.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT ZENAPAXIA

Älä käytä Zenapaxia

- jos olet allerginen (yliherkkä) daklitsumabille tai Zenapaxin jollekin muulle aineelle.
- jos imetät.

Lue alla oleva imetykseen liittyvä kappale.

Ole erityisen varovainen Zenapaxin suhteen:

- jos olet saanut yliherkkyysoireita muista immunosuppressiivisista lääkeaineista, joita on käytetty heikentämään elimistön luonnollisia puolustusmekanismeja

Elimistön luonnollisia puolustusmekanismeja heikentävä lääkehoito voi lisätä pahanlaatuisten kasvainten tai infektioiden kehittymisriskiä. Zenapax ei suurena riskiä, kun sitä käytetään samanaikaisesti muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden, kuten siklosporiinin ja kortikosteroidien, kanssa.

Vakavia allergisia reaktioita voi ilmetä proteiinien annon jälkeen. Zenapaxin käytön yhteydessä allergisia reaktioita on harvoin raportoitu. Jos saat allergisen reaktion, lääkärisi hoitaa sinua asianmukaisella lääkityksellä.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä on erityisen tärkeää, sillä yhden tai useamman lääkkeen samanaikainen käyttö voi voimistaa tai heikentää käyttämiesi lääkkeiden vaikutusta. Siksi Zenapaxia ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa ilman lääkärin lupaa.

Raskaus ja imetys

Älä käytä lääkettä, jos imetat.

Älä käytä lääkettä, jos olet raskaana. Lääkärisi päättää, onko lääke sinulle välttämätön.

Zenapax voi vahingoittaa sikiötä tai imetettävää vauvaa. Kerro välittömästi lääkärillesi, jos olet raskaana, imetat, tulet raskaaksi tai suunnittelet perheen perustamista lähitulevaisuudessa.

Lääkäriin määräyksen mukaisesti sinun tulee käyttää raskauden ehkäisyä ennen Zenapax-hoidon aloittamista, Zenapax-hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan viimeisen Zenapax-annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei ole havaittu viitteitä siitä, että Zenapax vaikuttaisi ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

3. MITEN ZENAPAXIA KÄYTETÄÄN

Zenapaxia EI anneta suoraan injektiona. Se on liuotettava 50 ml:aan steriiliä natriumkloridiliuosta (0,9%) ennen annostelua potilaalle.

Terveydenhoidon ammattilainen annostelee sinulle sopivan infuusioannoksen (yleensä 1 mg/kg painon mukaan), joka annetaan 15 minuutin aikana. Ensimmäinen annos annetaan 24 tunnin sisällä ennen munuaisensiirtoa. Saat myös neljä peräkkäistä lisäännosta, jotka annetaan 14 päivän välein. Kokonaisuhoito käsittää yhteensä viisi Zenapax-annosta. Hoito kestää yleensä kahdeksan viikkoa.

Voit myös saada lisäännoksia ennen tai jälkeen sovitun annostelun.

Jos sinulla on lisäkysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Zenapaxkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät niitä kuitenkaan saa.

Kerro heti lääkärillesi, jos havaitset yhdenkin seuraavista haittavaikutuksista: yskä ja hengästyminen myös levossa, oksentelu, sekavuus tai vähentynyt virtsaamisen tarve. Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä Zenapaxin käyttäjillä. Ne voivat olla vakavia ja saatat tarvita nopeasti lääkärin hoitoa.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (esiintyy useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä) ovat:

- univaikeudet
- vapina (tremor)
- päänsärky
- korkea verenpaine (hypertensio)
- hengitysvaikeus
- ummetus; ripuli; oksentelu; pahoinvointi tai närästys
- nivel- ja lihaskipu
- nesteen kertyminen elimistöön (ödeema); käsien ja jalkojen turvotus (periferaalinen ödeema)

- ongelmia haavan paranemisessa

Yleisiä haittavaikutuksia (esiintyy 1-10 potilaalla sadasta) ovat nielutulehdus (faryngiitti); nuha (riniitti); diabetes mellitus; korkea verensokeriarvo (hyperglykemia); nesteen kertyminen; dehydraatio; ahdistuneisuus; masennus; huimaus; pistelyn tunne; näön hämärtyminen; sydämen tiheälyöntisyys (takykardia); verenvuoto (hemorragia); veritulppa (tromboosi); matala verenpaine (hypotensio); imunesteen kertyminen (lymphocele); vakava hengästyminen mukaan lukien yöllä levossa (keuhkoödeema); nestettä keuhkoissa (pleuraaliefuusio); keuhkon kokoonpainuminen (ateleektaasi); kudosten hapen niukkuus (hypoksia); kongestio; yskä; äänekkäät tai epänormaalit hengityssänet mukaan lukien rahina; vatsan pullistuminen; vatsakipu tai epämiellyttävä tunne vatsassa; ilmavaivat; peräpukamat; ihottuma; kutiseva iho; akne; yöllinen hikoilu; lisääntynyt hikoilu; lisääntynyt karvan kasvu (hirsutismi); selkäkipu; lihaskouristukset erityisesti jaloissa; nivelkipu (artralgia); lihaskipu (myalgia); rintakipu; kipu; väsymys; pistoskohdan ihoärsytys; kuume; vilunväreet; yleinen voimattomuus; lantiokipu ja muutoksia tai vaikeuksia virtsatessa (hydronefroosi); verivirtsaisuus; kipua virtsatessa (dysuria); vähävirtsaisuus (oliguria); leikkauksen jälkeinen kipu.

Allergisia reaktioita (yliherkkyys) saattaa harvoin esiintyä Zenapax-hoidon aikana.

Joitakin haittavaikutuksia esiintyy enemmän lapsilla kuin aikuisilla. Näitä ovat ripuli, leikkauksen jälkeinen kipu, kuume, oksentelu, korkea verenpaine, kutiseva iho, nenän ja kurkun alueen infektiot sekä virtsatieinfektiot.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. ZENAPAXIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä injektiopullot ulkopakkauksessa valolta suojassa.

Ei saa jäätyä.

Älä käytä Zenapaxia ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Zenapax sisältää

- Vaikuttava aine on daklitsumabi.
- Muut aineet ovat polysorbaatti 80, natriumkloridi, vedetön natriumdivetyfosfaatti, vedetön dinatriumfosfaatti, natriumhydroksidi, väkevä kloorivetyhappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Zenapaxin kuvaus ja pakkauskoot

Zenapax 5 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten on kirkasta, väritöntä tai hieman kellertävää liuosta, jota on saatavana 5 ml:n injektiopulloissa. Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 25 mg daklitsumabia.

Zenapaxia on saatavana yhden tai kolmen pullon pakkauskokoina.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

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

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

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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.eu.int/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa