

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zenapax 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Daclizumab*.....5 mg per 1 ml di infusione

Un flaconcino da 5 ml contiene 25 mg di daclizumab* (5 mg/ml).

* Anticorpo IgG1 anti-Tac umanizzato ricombinante, prodotto da linea cellulare di mieloma NSO murino utilizzando un sistema di espressione glutaminsintetasi (NS GSO) attraverso la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

Liquido da limpido a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zenapax è indicato nella profilassi del rigetto acuto di organo nel trapianto renale allogenico *de novo* e in pazienti che non sono altamente immunizzati deve essere usato in associazione a un regime immunosoppressivo con ciclosporina e corticosteroidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Zenapax deve essere prescritto solo da medici con esperienza nell'utilizzo della terapia immunosoppressiva successiva al trapianto d'organo.

Il dosaggio consigliato di Zenapax per pazienti adulti e pediatrici è 1 mg/kg. Il volume di Zenapax contenente la dose adeguata viene aggiunto a 50 ml di soluzione salina sterile allo 0,9% e somministrato per endovena in un periodo di 15 minuti. Può essere somministrato in vena centrale o periferica.

La prima dose di Zenapax deve essere somministrata nel corso delle 24 ore precedenti il trapianto. La dose successiva e tutte le altre devono essere somministrate a intervalli di quattordici giorni, per un totale di cinque dosi.

Uso del farmaco nell'anziano

Si ha limitata conoscenza relativamente all'uso di Zenapax in pazienti anziani (di età superiore a 65 anni), a causa dell'esiguo numero di pazienti anziani che vengono sottoposti a trapianto renale, ma non c'è evidenza che i pazienti anziani richiedano un dosaggio differente rispetto a pazienti più giovani.

Pazienti affetti da insufficienza renale grave

Per i pazienti affetti da insufficienza renale grave non è necessario apportare modifiche al dosaggio.

Pazienti affetti da insufficienza epatica grave

Non sono disponibili dati su pazienti affetti da insufficienza epatica grave.

Le istruzioni per la preparazione dell'infusione di Zenapax sono descritte al paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Zenapax è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità al daclizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti del prodotto (vedere paragrafo 6.1).

Zenapax è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Non ci sono esperienze relative all'utilizzo di Zenapax in pazienti altamente immunizzati.

In seguito alla somministrazione di proteine si possono avere reazioni di tipo anafilattico. Sono state riportate raramente reazioni di ipersensibilità gravi ed acute (comparsa entro 24 ore) per esposizione iniziale o ripetuta a Zenapax. Le manifestazioni cliniche di queste reazioni comprendono ipotensione, tachicardia, ipossia, dispnea, respiro affannoso, edema della laringe, edema polmonare, vampate di calore, diaforesi, aumento della temperatura, eruzioni cutanee e prurito. Farmaci per il trattamento di reazioni di ipersensibilità gravi devono pertanto essere disponibili per un uso immediato.

I pazienti in terapia immunosoppressiva dopo il trapianto sono sottoposti a un maggior rischio di sviluppo di malattie linfoproliferative (MLP) e di infezioni opportunistiche. Nonostante Zenapax sia un farmaco immunosoppressivo, non è stato osservato ad oggi alcun aumento delle MLP o di infezioni opportunistiche nei pazienti trattati con Zenapax.

Non vi è esperienza circa il trattamento di soggetti che hanno ricevuto un trapianto con un secondo o successivi cicli di Zenapax.

In un singolo studio clinico controllato randomizzato in soggetti con trapianto cardiaco, che ha confrontato Zenapax con placebo, ciascuno usato in combinazione con micofenolato mofetile (CellCept 1,5 g due volte al giorno), ciclosporina e corticosteroidi, si sono verificati più decessi correlati a infezioni tra i pazienti che avevano ricevuto Zenapax. Dopo 1 anno dal trapianto 14 dei 261 pazienti (6,5%) che avevano ricevuto Zenapax e 4 dei 207 pazienti (1,9%) che avevano ricevuto placebo sono morti per infezione; una differenza del 4,6% (95% IC: 0,3%, 8,8%). Di questi 14 pazienti che avevano ricevuto Zenapax, 4 sono morti più di 90 giorni dopo aver ricevuto la loro ultima dose di Zenapax; è quindi improbabile che Zenapax abbia avuto un ruolo nel decesso correlato a cause infettive. Complessivamente, l'impiego di terapia con anticorpi policlonali antilinfocitari (OKT3, ATG, ATGAM) è stato simile nei pazienti che avevano ricevuto Zenapax e nei pazienti che avevano ricevuto placebo, 18,5% e 17,9% rispettivamente. Tuttavia, dei 40 pazienti che avevano ricevuto Zenapax e terapia antilinfocitaria, ne sono morti 8 (20,0%), mentre dei 37 pazienti che avevano ricevuto placebo e terapia antilinfocitaria, ne sono morti 2 (5,4%). L'uso di Zenapax in contemporanea ad un'altra terapia con anticorpi antilinfocitari in un contesto di forte immunosoppressione con ciclosporina, micofenolato mofetile e corticosteroidi, può essere un fattore che favorisce un'infezione letale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché Zenapax è una immunoglobulina, non è atteso alcun tipo di interazione metabolica con altri farmaci.

I farmaci indicati nel trapianto di seguito elencati sono stati somministrati nel corso di studi clinici insieme a Zenapax senza alcuna interazione: ciclosporina, micofenolato mofetile, ganciclovir,

aciclovir, tacrolimus, azatioprina, immunoglobuline antitimocitarie, muromonab-CD3 (OKT3) e corticosteroidi.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ci sono dati limitati riguardanti l'uso di daclizumab in donne in gravidanza. Uno studio condotto sulle scimmie cynomolgus non ha mostrato effetti teratogeni ma ha indicato un aumento di aborti precoci che rimane nella percentuale storica degli aborti spontanei (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica non è nota.

Zenapax non deve essere utilizzato nelle donne in gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci nel corso del trattamento con Zenapax e per i 4 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose di Zenapax.

Allattamento

Daclizumab è escreto nel latte della scimmia cynomolgus (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se Zenapax è escreto nel latte umano. Comunque per i suoi potenziale effetti dannosi sul neonato, l'allattamento al seno è controindicato durante il trattamento e per i 4 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose di Zenapax.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zenapax non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La tollerabilità di Zenapax è stata studiata verso placebo in pazienti che ricevevano, in concomitanza, regimi di terapia immunosoppressiva con ciclosporina e corticosteroidi da soli, in associazione con azatioprina o in associazione con micofenolato mofetile. I dati raccolti da quattro studi (O14392, O14393, O14874 e O15301) hanno mostrato che l'incidenza e il tipo di eventi avversi sono simili nei pazienti trattati con placebo e con Zenapax. Sono stati riportati eventi avversi dal 95% dei pazienti appartenenti al gruppo trattato con placebo e dal 96% dei pazienti appartenenti al gruppo trattato con daclizumab. Sono stati riportati eventi avversi gravi nel 44,4% dei pazienti appartenenti al gruppo trattato con placebo e nel 39,9% dei pazienti appartenenti al gruppo trattato con Zenapax.

Sono elencati di seguito gli eventi avversi che si sono verificati con una frequenza $\geq 2\%$ nei pazienti di entrambi i gruppi durante i primi 3 mesi successivi al trapianto.

All'interno della classificazione sistemica organica, gli effetti indesiderati sono elencati per classe di frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ fino a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ fino a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ fino a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non noto (non può essere stabilito in base ai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica organica	Classe di frequenza	Evento avverso	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
Infezioni e infestazioni	Comune	Faringite	2,4	3,8
		Rinite	3,0	3,1
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diabete mellito	3,3	4,8
		Sovraccarico di fluidi	3,3	5,8
		Disidratazione	3,0	3,1
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Insonnia	12,5	13,7
	Comune	Depressione	3,3	2,0
		Ansia	2,1	5,5
	Molto comune	Tremore	19,3	15,7

Classificazione sistemica organica	Classe di frequenza	Evento avverso	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293	
		Tremore	19,3	15,7	
Alterazioni del sistema nervoso	Comune	Cefalgi	55,5	44,7	
		Parestesie	3,6	0,9	
Disturbi oculari	Comune	Visione offuscata	2,7	4,4	
Alterazioni cardiache	Comune	Tachicardia	6,5	6,8	
Alterazioni del sistema vascolare	Molto comune	Ipertensione (incl. aggravamento)	32,1	27,7	
	Comune	Ipotensione	8,6	10,2	
		Emorragia	7,4	10,6	
		Linfocele	7,4	6,5	
		Trombosi	5,4	4,4	
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino	Molto comune	Dispnea	11,9	15,4	
	Comune	Edema polmonare	6,3	4,4	
		Effusione pleurica	2,1	1,4	
		Atelettasia	3,3	3,8	
		Ipossia	2,7	3,1	
		Congestione del tratto respiratorio	3,3	3,8	
		Rantoli	3,3	1,4	
		Tosse	5,1	4,8	
		Rumori respiratori anomali	2,7	1,7	
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Molto comune	Costipazione	34,8	37,9	
		Diarrea	15,2	16,4	
		Vomito	14,9	14,3	
		Nausea	27,4	25,9	
		Dispepsia (incl. pirosi)	15,1	14,7	
	Comune	Distensione addominale	5,7	4,4	
		Gastrite	2,4	0,7	
		Dolore addominale	9,8	13,0	
		Dolore addominale superiore (dolore epigastrico)	5,4	3,8	
		Emorroidi	2,1	0,7	
		Flatulenza	3,9	4,1	
		Eruzione cutanea	3,3	4,4	
		Acne	8,9	7,2	
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito	3,9	5,8	
		Sudori notturni	2,1	2,0	
		Iperidrosi	2,1	1,7	
		Irsutismo	4,8	2,0	
		Dolore muscoloscheletrico	12,3	12,5	
		Alterazione dell'apparato muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa	Molto comune	Dolore alla schiena	6,5
Spasmi muscolari	2,4			1,4	
Artralgia	2,7			2,7	
Mialgia	2,1			1,0	
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	Molto comune			Edema	15,8
		Edema periferico	28,0	30,0	
		Alterata cicatrizzazione delle ferite (senza infezione)	12,2	10,2	
	Comune	Dolore toracico	8,6	8,9	
		Dolore	7,1	8,2	
		Affaticamento	7,4	9,6	
		Reazioni nel sito di somministrazione	4,8	5,1	
		Febbre	5,4	10,2	
		Astenia	3,3	2,7	
		Tremori	3,0	5,1	
			Insufficienza renale	3,6	3,3
			Necrosi del tubulo renale	7,4	6,8
			Idronefrosi	2,1	4,4
Alterazione renale (danno)			4,5	7,8	

Classificazione sistemica organica	Classe di frequenza	Evento avverso	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
		Sanguinamento delle vie urinarie	2,1	3,4
		Ritenzione urinaria	2,1	3,1
		Disturbi delle vie urinarie	2,7	2,4
		Oliguria	9,5	10,6
		Disuria	6,0	12,3
Lesioni e avvelenamento	Comune	Dolore post-traumatico	20,8	20,1

Incidenza di neoplasie: tre anni dopo il trattamento, l'incidenza dei tumori maligni era del 7,8% nel gruppo trattato con placebo in confronto al 6,4% nel gruppo trattato con Zenapax. L'aggiunta di Zenapax non ha aumentato il numero di linfomi post-trapianto, che si sono verificati con una frequenza pari a 1,5% nel gruppo trattato con placebo e a 0,7% nel gruppo trattato con Zenapax.

Iperglicemia: Non sono state osservate differenze nei risultati dei tests di laboratorio ematologici o chimici tra i gruppi trattati con placebo e con Zenapax con l'eccezione della glicemia a digiuno. La glicemia a digiuno è stata misurata in un limitato numero di pazienti trattati con placebo e con Zenapax. Un totale pari al 16% (10 su 64 pazienti) di trattati con placebo e al 32% (28 su 88 pazienti) di trattati con Zenapax avevano elevati livelli di glicemia a digiuno. La maggior parte dei valori elevati è stata riscontrata il primo giorno post-trapianto quando i pazienti avevano ricevuto alte dosi di corticosteroidi o nei pazienti con diabete.

Nel corso dei primi 6 mesi successivi al trapianto si è verificato il decesso del 3,4% dei pazienti del gruppo trattato con placebo e dello 0,6% dei pazienti appartenenti al gruppo trattato con Zenapax. La mortalità a 12 mesi è stata del 4,4% nel gruppo trattato con placebo e dell'1,5% nel gruppo trattato con Zenapax.

Sono stati riportati episodi di infezioni, comprendenti infezioni virali, infezioni funginee, batteremia e setticemia, e polmonite, nel 72% dei pazienti trattati con placebo e nel 68% di quelli trattati con Zenapax. Il tipo di infezioni riportate è stato simile nei due gruppi di trattamento. Sono state riportate infezioni da citomegalovirus nel 16% dei pazienti del gruppo trattato con placebo e nel 13% dei pazienti del gruppo trattato con Zenapax.

Raramente sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi a seguito della somministrazione di Zenapax (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici: la tollerabilità di Zenapax in pazienti pediatrici è risultata comparabile a quella nei pazienti adulti. Tuttavia, i seguenti eventi avversi si sono verificati con maggiore frequenza nei pazienti pediatrici: diarrea (41%), dolore post-operatorio (38%), febbre (33%), vomito (33%), ipertensione (28%), prurito (21%) e infezioni del tratto respiratorio superiore (20%) e del tratto urinario (18%).

4.9 Sovradosaggio

Non è stata definita una dose massima tollerata dai pazienti e non è stato possibile raggiungerla negli animali trattati con Zenapax. La dose di 1,5 mg/kg, somministrata a pazienti sottoposti a trapianto del midollo, non ha provocato eventi avversi associati al farmaco stesso. In uno studio sulla tossicità con unico dosaggio, alcuni topi hanno ricevuto una dose di 125 mg/kg per endovena e non hanno mostrato alcuna evidenza di tossicità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva

Farmacologia clinica

Zenapax contiene daclizumab, un anticorpo IgG1 anti-Tac, umanizzato, ricombinante, che agisce come antagonista del recettore interleukina 2 (IL-2). Daclizumab si lega con alta specificità alla subunità alfa o Tac del complesso ad alta affinità del recettore IL-2 (che viene espresso dalle cellule T attivate), inibendo il legame e l'attività biologica di IL-2. La somministrazione di Zenapax inibisce l'attivazione dei linfociti mediata dall'IL-2, passaggio critico nella risposta immunitaria cellulare coinvolta nel rigetto allogenico. Daclizumab, somministrato al dosaggio consigliato, nella maggior parte dei pazienti satura il recettore Tac per circa 90 giorni. In circa il 9% dei pazienti trattati con Zenapax negli studi clinici si sono sviluppati anticorpi verso il daclizumab, ma questo non sembra aver modificato l'efficacia, la sicurezza, i livelli sierici di daclizumab o altri parametri esaminati aventi rilevanza clinica.

Non sono stati osservati mutamenti sostanziali nel numero dei linfociti circolanti o nel fenotipo cellulare per mezzo di analisi citofluorimetrica (FACS) eccezion fatta per l'attesa riduzione temporanea delle cellule Tac⁺.

Terapia di combinazione in soggetti con trapianto renale allogenico

Negli studi di fase III, Zenapax è stato aggiunto ad un regime immunosoppressivo standard di ciclosporina (5 mg/kg) e steroidi (prednisone e metilprednisolone), con o senza aggiunta di azatioprina (4 mg/kg).

Entrambe gli studi hanno mostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo nel ridurre la frequenza di rigetto acuto del trapianto renale dopo sei mesi dal trapianto, come confermato a livello bioptico. Dall'insieme dei dati raccolti si è evidenziato che la differenza di rigetto acuto confermato biopticamente si è mantenuta statisticamente differente ad un anno dal trapianto (43% rispetto a 28%). Il tasso di sopravvivenza a tre anni dell'organo trapiantato era significativamente più alto tra quei pazienti che non avevano sviluppato rigetto acuto nel primo anno dopo il trapianto (n=345) rispetto a quelli che avevano sviluppato rigetto acuto nel primo anno (n=190), indipendentemente dal tipo di terapia. La sopravvivenza a tre anni dell'organo trapiantato non era significativamente differente tra placebo e daclizumab nello studio con regime immunosoppressivo triplo (83% contro 84%) o nello studio con regime immunosoppressivo doppio (78% contro 82%). Il tasso di sopravvivenza dei pazienti a tre anni era significativamente differente tra placebo e daclizumab nello studio con regime immunosoppressivo doppio (88% contro 96%; p = 0,017), ma non nello studio con regime immunosoppressivo triplo (94% contro 92%).

La funzionalità renale, valutata mediante i valori di creatinemia sierica e di velocità di filtrazione glomerulare, era simile in entrambe i gruppi dopo tre anni dal trapianto.

Il beneficio della profilassi con Zenapax sull'incidenza di rigetto acuto dopo trapianto renale non era associato ad eventi clinici avversi, compreso lo sviluppo di disordini linfoproliferativi post-trapianto (PTLD) dopo 3 anni dal trapianto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Negli studi clinici su pazienti sottoposti a trapianto renale allogenico, trattati con 1 mg/kg di Zenapax ogni 14 giorni per un totale di 5 dosi, la media delle concentrazioni sieriche massime (media \pm deviazione standard) è aumentata tra la prima dose (21 \pm 14 μ g/ml) e la quinta dose (32 \pm 22 μ g/ml). La media \pm deviazione standard della concentrazione sierica dei livelli minimi prima della quinta dose era di 7,6 \pm 4,0 μ g/ml. Per una saturazione dei recettori IL-2 sono necessari livelli sierici da 0,5 a 0,9 μ g/ml e per inibire l'attività biologica mediata da IL-2 sono necessari livelli sierici di 5-10 μ g/ml. Nella maggior parte dei pazienti il regime raccomandato di daclizumab è in grado di mantenere le concentrazioni sieriche sufficienti a saturare gli alfa recettori IL-2R sui linfociti T attivati per più di 90 giorni dopo il trapianto. Questi primi tre mesi rappresentano il periodo più critico del post trapianto.

La stima della vita media di eliminazione terminale del daclizumab oscilla tra 270 e 919 ore (in media 480 ore) nei pazienti sottoposti a trapianto renale allogenico ed equivale a quanto riportato per le IgG umane, che oscillano tra 432 e 552 ore (in media 480 ore). Ciò è attribuibile alla umanizzazione della proteina.

Le analisi farmacocinetiche effettuate sulla popolazione hanno mostrato che la clearance sistemica del daclizumab era influenzata dal peso corporeo, dall'età, dal sesso, dalla proteinuria e dalla razza.

L'influenza identificata del peso corporeo sulla clearance sistemica è il motivo per cui Zenapax viene dosato in mg/kg. Tale influenza mantiene l'esposizione al farmaco entro il 30% dell'esposizione di riferimento per i gruppi di pazienti con molteplici caratteristiche demografiche. Per i pazienti sottoposti a trapianto renale allogenico non sono necessarie modifiche del dosaggio basate su altre covarianti identificate (sesso, proteinuria, razza ed età).

Pazienti pediatrici: le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche sono state studiate in 61 pazienti pediatrici trattati con 1 mg/kg e.v. di Zenapax ogni 14 giorni per un totale di 5 dosi. Le concentrazioni sieriche massime (picco \pm SD) sono aumentate tra la prima dose (16 ± 12 μ g/ml) e la quinta dose (21 ± 14 μ g/ml). La media della concentrazione sierica dei livelli minimi prima della quinta dose era di $5,0 \pm 2,7$ μ g/ml. La subunità Tac del recettore IL-2 è stata saturata immediatamente dopo la prima dose di 1,0 mg/kg di daclizumab ed è rimasta saturata per almeno i primi tre mesi successivi al trapianto. La saturazione della subunità Tac del recettore IL-2 è stata simile a quella osservata nei pazienti adulti trattati con lo stesso regime di dose.

Non vi sono interazioni farmacocinetiche tra Zenapax e l'acido micofenolico, metabolita attivo del micofenolato mofetile (CellCept).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il daclizumab è stato ben tollerato dopo dosaggi singoli sottocute o per bolo endovenoso da 50 a 125 mg/kg nel topo, nel ratto e nel coniglio e dopo 28 giorni di somministrazione di 15 mg/kg nelle scimmie. Una delle 18 scimmie ha sviluppato una reazione anafilattica al daclizumab. Livelli sierici apprezzabili di daclizumab si sono mantenuti in tutte le 18 scimmie eccetto 2 che hanno sviluppato anticorpi anti-daclizumab. Non si è verificata alcuna reattività crociata in vitro tra daclizumab e le criosezioni umane (28 organi) a concentrazioni fino a 56 mg/ml, a dimostrazione della mancanza di legami non-specifici. Dagli esami standard è risultato che daclizumab non è genotossico.

Uno studio non-clinico di tossicità riproduttiva con daclizumab ha mostrato un aumento del rischio di aborti precoci nelle scimmie cynomolgus in confronto a placebo. Comunque, i dati mostrano una notevole variabilità inter-animale rimanendo entro l'intervallo di controllo storico per questa specie. Gli aborti complessivi per l'intero periodo gestazionale vanno dal 20% al 45%. L'incidenza di morti alla nascita, tagli cesarei e parti podalici è risultata sovrapponibile nei gruppi di controllo e di trattamento.

Nello stesso studio non-clinico di tossicità riproduttiva con daclizumab, si è osservato che quattro su sette scimmie cynomolgus in allattamento, alle quali era stata somministrata da 5 a 10 volte (10 mg/kg) la normale dose umana, secernevano livelli molto ridotti di daclizumab nel latte materno (0,17 - 0,28% dei livelli sierici materni).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 80
Sodio cloruro
Sodio fosfato monobasico anidro
Sodio fosfato dibasico anidro

Acido cloridrico concentrato
Sodio idrossido
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non sono state osservate incompatibilità tra Zenapax e le sacche di polivinile cloruro o la strumentazione per infusione.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo diluizione, si raccomanda un uso immediato. La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o per 4 ore a 25 °C. Comunque, da un punto di vista microbiologico il prodotto una volta diluito deve essere utilizzato immediatamente. Il prodotto dopo diluizione non è adatto per la conservazione a meno che la diluizione avvenga in condizioni asettiche controllate e validate. Se non è utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

- Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
- Non congelare.
- Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 ml in un flaconcino (vetro tipo I). Confezioni da 1 o 3.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale materiale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Zenapax NON deve essere somministrato direttamente come iniezione. Deve essere diluito in 50 ml di soluzione sterile di sodio cloruro 0,9% prima di essere somministrato ai pazienti per endovena. Per miscelare la soluzione, non agitare, capovolgere la sacca delicatamente in modo da evitare il formarsi di schiuma. Deve essere posta attenzione affinché sia garantita la sterilità della soluzione preparata, poiché il farmaco non contiene conservanti antimicrobici o agenti batteriostatici. La soluzione di Zenapax è incolore e viene fornita in flaconcini monouso. I prodotti farmaceutici per uso parenterale devono essere controllati visivamente per verificare la presenza di particelle o alterazioni del colore, prima di essere somministrati. Una volta preparata, la soluzione deve essere immediatamente somministrata per endovena. Se diluito in condizioni asettiche, può essere conservato per 24 ore qualora venga tenuto in frigorifero a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o per 4 ore a 25 °C.

Non si devono aggiungere o infondere contemporaneamente altri farmaci/sostanze tramite lo stesso deflussore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited

6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/098/001 (confezione da 1 flaconcino)
EU/1/99/098/002 (confezione da 3 flaconcini)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 febbraio 1999
Data del rinnovo: 14 aprile 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale non più autorizzato

A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zenapax 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa
Daclizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Daclizumab*.....5 mg per 1 ml di infusione

Un flaconcino da 5 ml contiene 25 mg di daclizumab* (5 mg/ml).

* Anticorpo IgG1 anti-Tac umanizzato ricombinante, prodotto da linea cellulare di mieloma NSO murino utilizzando un sistema di espressione glutaminsintetasi (NS GSO) attraverso la tecnologia del DNA ricombinante.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polisorbato 80, sodio cloruro, sodio fosfato monobasico anidro, sodio fosfato dibasico anidro, acido cloridrico concentrato, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino da 5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, per infusione dopo diluizione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/098/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zenapax 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa
Daclizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Daclizumab*.....5 mg per 1 ml di infusione

Un flaconcino da 5 ml contiene 25 mg di daclizumab* (5 mg/ml).

* Anticorpo IgG1 anti-Tac umanizzato ricombinante, prodotto da linea cellulare di mieloma NSO murino utilizzando un sistema di espressione glutaminsintetasi (NS GSO) attraverso la tecnologia del DNA ricombinante.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polisorbato 80, sodio cloruro, sodio fosfato monobasico anidro, sodio fosfato dibasico anidro, acido cloridrico concentrato, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

3 flaconcini da 5 ml ciascuno

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, per infusione dopo diluizione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Non congelare
Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/098/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Zenapax 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa
Daclizumab

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Zenapax 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa
Daclizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Zenapax e a che cosa serve
2. Prima di usare Zenapax
3. Come usare Zenapax
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zenapax
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È ZENAPAX E A CHE COSA SERVE

Il daclizumab appartiene a un gruppo di farmaci chiamati immunosoppressori. Tali farmaci aiutano a sopprimere la risposta naturale del suo corpo a rifiutare l'organo trapiantato.

Il daclizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto da linea cellulare di mieloma NSO murino utilizzando un sistema di espressione glutaminsintetasi (NS_GSO) attraverso la tecnologia del DNA ricombinante. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e si legano ad altre proteine uniche chiamate antigeni. Il daclizumab si lega a un antigene che si trova sulla superficie di certe cellule del sangue chiamate linfociti T. Questa attività sopprime la risposta immunitaria naturale dell'organismo che altrimenti causerebbe il rigetto del trapianto.

Zenapax viene usato per prevenire il rigetto del rene trapiantato. Zenapax viene usato insieme ad altri farmaci immunosoppressivi, compresi la ciclosporina e i corticosteroidi.

2. PRIMA DI USARE ZENAPAX

Non usi Zenapax

- se è allergico (ipersensibile) al daclizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Zenapax.
- se sta allattando.

Legga il paragrafo sottostante relativo all'allattamento.

Faccia attenzione con Zenapax soprattutto

- se ha avuto in passato una reazione allergica ad altri farmaci immunosoppressori, che aiutano a sopprimere i meccanismi di difesa naturale dell'organismo.

La terapia con farmaci che aiutano a sopprimere il meccanismo di difesa naturale dell'organismo può far aumentare il rischio di sviluppare neoplasie o infezioni. Zenapax non aumenta tale rischio quando è usato insieme con altri trattamenti immunosoppressivi, compresi le cefalosporine e i corticosteroidi.

In seguito alla somministrazione di proteine possono verificarsi reazioni allergiche gravi. Dopo l'infusione di Zenapax raramente sono state segnalate reazioni allergiche. Qualora dovesse verificarsi una reazione allergica, il medico tratterà adeguatamente il caso.

Uso di Zenapax con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica. Ciò è molto importante, perchè l'uso contemporaneo di più farmaci può rafforzare o diminuire l'effetto dei farmaci stessi. Zenapax non deve quindi essere usato insieme ad altri farmaci, a meno che il medico non sia d'accordo.

Gravidanza e allattamento

Non deve usare questo farmaco se sta allattando.

Non deve usare questo farmaco se è in gravidanza a meno che il medico decida che è necessario per lei.

Zenapax può essere dannoso per il nascituro o per il bambino che sta allattando. Informi immediatamente il medico se è in stato di gravidanza, se sta allattando, se resta incinta o se decide di pianificare una gravidanza nel prossimo futuro.

Il medico deve informarla sull'uso di contraccettivi (anticoncezionali) prima di iniziare la terapia con Zenapax, durante il trattamento con Zenapax e per i 4 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose di Zenapax.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si hanno evidenze che Zenapax influenzi la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. COME USARE ZENAPAX

Zenapax NON deve essere somministrato direttamente come iniezione. Deve essere diluito in 50 ml di soluzione sterile di sodio cloruro 0,9% prima della somministrazione ai pazienti.

Un operatore sanitario le somministrerà la giusta dose (normalmente 1 mg per kg di peso corporeo) sotto forma di infusione endovenosa per un periodo di 15 minuti. La prima dose viene somministrata nel corso delle 24 ore precedenti il trapianto. Le quattro dosi successive verranno somministrate a intervalli di 14 giorni l'una dall'altra. In totale lei deve quindi ricevere 5 dosi di Zenapax per un ciclo completo di terapia. Un ciclo di trattamento dura generalmente 8 settimane.

Potrebbe comunque ricevere ulteriori infusioni entro le 24 ore precedenti o successive il giorno di somministrazione programmato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Zenapax, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Zenapax può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati: tosse e difficoltà di respirazione, anche in posizione supina (distesa), vomito, confusione o riduzione della quantità di urine rispetto alla norma. Questi effetti indesiderati possono verificarsi utilizzando Zenapax. Questi effetti indesiderati possono essere gravi e lei potrebbe aver bisogno urgente di cure mediche.

Effetti indesiderati molto comuni (che si presentano in 1 o più pazienti su 10) sono:

- difficoltà ad addormentarsi
- tremori
- mal di testa
- elevata pressione sanguigna (ipertensione)
- difficoltà di respirazione
- costipazione, diarrea, vomito, nausea o bruciore
- dolore alle articolazioni e ai muscoli
- eccesso di liquidi nel corpo (edema), gonfiore alle braccia e alle gambe (edema periferico)
- problemi di cicatrizzazione delle ferite

Effetti indesiderati comuni (che si presentano tra 1 e 10 pazienti su 100) sono: infiammazione della gola (faringite); congestione nasale (rinite); diabete mellito; elevati livelli di glucosio nel sangue (iperglicemia); sovraccarico di liquidi; disidratazione; ansia; depressione; capogiro; formicolio; visione offuscata; battito cardiaco veloce (tachicardia); sanguinamento (emorragia); coaguli di sangue (trombosi); bassa pressione sanguigna (ipotensione); accumulo di fluido linfatico in una parte del corpo (linfocele); grave difficoltà di respirazione, anche in posizione distesa di notte (edema polmonare); liquido nei polmoni (versamenti della pleura); collasso polmonare (atelettasia); mancanza di ossigeno nel corpo (ipossia); congestione; tosse; respirazione rumorosa o rumori respiratori anomali, inclusi rumori respiratori crepitanti (rantoli); gonfiore di stomaco; dolore o disturbi allo stomaco; flatulenza (gas intestinali); emorroidi; eritemi cutanei; prurito; acne; sudori notturni; aumento della sudorazione; crescita eccessiva di peli (irsutismo); mal di schiena; crampi muscolari, soprattutto alle gambe; dolore alle articolazioni (artralgia); dolore muscolare (mialgia); dolore al petto; dolore in generale; stanchezza; irritazione cutanea al sito di iniezione; febbre; brividi; debolezza generalizzata; dolore ai reni e modifiche o disturbi quando si urina (idronefrosi); sangue nelle urine; dolore quando si urina (disuria); riduzione della quantità di urina (oliguria); dolore post-operatorio.

Raramente si possono manifestare reazioni allergiche (ipersensibilità) a Zenapax.

Alcuni effetti indesiderati sono più probabili nei bambini che negli adulti; questi includono diarrea, dolore post-operatorio, febbre, vomito, elevata pressione sanguigna, prurito, infezioni del naso e della gola e infezioni nelle urine.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE ZENAPAX

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

Non congelare.

Non usi Zenapax dopo la data di scadenza che è riportata sull'imballaggio esterno e sull'etichetta del flaconcino dopo l'abbreviazione Scad.. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Zenapax

- Il principio attivo è daclizumab.
- Gli eccipienti sono polisorbato 80, sodio cloruro, sodio fosfato monobasico anidro, sodio fosfato dibasico anidro, acido cloridrico concentrato, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Zenapax e contenuto della confezione

Zenapax 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa è un liquido limpido, da incolore a leggermente giallastro, e viene fornito in flaconcini contenenti 5 ml di soluzione. Un flaconcino da 5 ml di concentrato per soluzione per infusione endovenosa contiene 25 mg di daclizumab.

Zenapax è disponibile in confezioni da 1 o 3 flaconcini.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su Zenapax, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su Zenapax sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.eu.int/>