

*Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat*

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zenapax 5 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Daclizumab\*.....infużjoni ta' 5 mg kull 1 ml

Kull kunjett ta' 5 ml fih 25 mg daclizumab\* (5 mg/ml).

\* Antikorp IgG1 anti-Tac umanizzat rikombinant, prodott f'linja ta' ċelloli ta' myeloma NSO tal-ġrieden permezz ta' sistema ta' espressjoni (NS\_GSO) ta' glutamine synthetase (GS) minn teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Sustanzi mhux attivi:

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Likwidu ċar għal kemmxejn ikaŋġi, bla kulur għal ftit safrani.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zenapax huwa indikat għall-profilassi kontra r-rifjut akut ta' organi fi trapjanti *de novo* ta' kliewi alloġeniċi u għandu jintuża flimkien ma' kors immunosoppressiv, inkluż cyclosporine u kortikosteroidi f'pazjenti li m'humiex immunizzati hafna.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Zenapax għandu jigi preskritt biss minn tobbja li għandhom esperjenza fl-użu ta' terapija immunosoppressiva wara t-trapjanti ta' organi.

Id-doża rakkomandata ta' Zenapax f'pazjenti adulti u pedjatriċi hija 1 mg/kg. Il-volum ta' Zenapax li fih id-doża mehtieġa huwa miżjud ma' 50 ml ta' soluzzjoni ta' melh sterili ta' 0.9% u huwa mogħti ġol-vina fuq medda ta' 15-il minuta. Jista' jinghata ġo vina periferali jew ċentrali.

Inizjalment Zenapax għandu jinghata fi żmien 24 siegħa qabel it-trapjant. Id-doża ta' wara u kull doża sussegwenti għandhom jinghataw f'intervalli ta' 14-il jum, għal total ta' hames doži.

### Anzjani

L-esperjenza b'Zenapax fl-anzjani ('il fuq minn 65 sena) hija limitata minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti anzjani li jkollhom trapjanti tal-kliewi, iżda ma hemm l-ebda evidenza li l-anzjani jehtieġu doża differenti minn pazjenti iżgħar.

### Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi

Ma jinhtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti li għandhom indeboliment sever tal-kliewi.

### Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied

M'hemm l-ebda tagħrif disponibbli għal pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni ta' infużjonijiet ta' Zenapax huma deskritti f'sezzjoni 6.6.

#### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Zenapax huwa kontra-indikat f'pazjenti b'sensittività eċċessiva magħrufa għal daclizumab jew għal xi sustanzi mhux attivi (ara sezzjoni 6.1).

Zenapax huwa kontra-indikat waqt it-treddiegħ (ara sezzjoni 4.6).

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

M'hemmx esperjenza ta' l-użu ta' Zenapax f'pazjenti li huma immunizzati hafna.

Jista' jkun hemm reazzjonijiet anafilattiċi wara l-għotja ta' proteini. Kien hemm rapporti rari ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severi u akuti (li jseħħu fi żmien 24 siegħa) wara l-għotja ta' Zenapax kemm fl-espożizzjoni tal-bidu kif ukoll f'dawk ta' wara. Il-manifestazzjoni klinika ta' dawn ir-reazzjonijiet jinkludu pressjoni baxxa, takikardja, nuqqas ta' ossiġnu, qtugħ ta' nifs, tharhir, edima fil-laringi, edima fil-pulmun, fwawar, djaforesi, zieda fit-temperatura, raxx u hakk. Mediċinali għall-kura ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severa għandhom għalhekk ikunu disponibbli għall-użu immedjat.

Pazjenti fuq terapija immunosoppressiva wara trapjant huma f'riskju ikbar li jiżviluppaw mard limfoproliferattiv (LPDs) u infezzjonijiet opportunistiċi. Filwaqt li Zenapax huwa mediċina immunosoppressiva, sa llum l-ebda zieda f'LPDs jew infezzjonijiet opportunistiċi ma kienet osservata f'pazjenti kkurati b'Zenapax.

F'pazjenti li rċewew trapjant m'hemm l-ebda esperjenza ta' espożizzjoni għat-tieni kors jew korsijiet suċċessivi ta' kura b'Zenapax.

Fi prova klinika waħda, randomised, ikkontrollata, f'pazjenti li rċewew trapjant tal-qalb li qabbel Zenapax ma' placebo, kull wiehed użat f'kombinazzjoni ma' mycophenolate mofetil (CellCept 1.5g bid), cyclosporine, u kortikosteroidi, kien hemm aktar imwiet relatati ma' infezzjoni f'pazjenti li nġhataw Zenapax. Sa sena wara t-trapjant, 14 minn 216-il pazjent (6.5%) li rċewew Zenapax u 4 minn 207 (1.9%) pazjent li rċewew il-placebo mietu minhabba infezzjoni, differenza ta' 4.6% (95% CI: 0.3%, 8.8%). Minn dawn l-14-il pazjent li nġhataw Zenapax, 4 mietu wara aktar minn 90 ġurnata li nġhataw l-aħħar doża ta' Zenapax, li jindika li x'aktarx Zenapax ma kellux rwol fil-mewt relatata ma' infezzjoni. B'mod ġenerali, l-użu ta' terapija ta' antikorpi poliklonali antilimfoċita (OKT3, ATG, ATGAM) kien simili f'pazjenti li rċewew Zenapax u f'dawk il-pazjenti li rċewew placebo, b'18.5% u 17.9% rispettivament. Madankollu, mill-40 pazjent li rċewew kemm Zenapax kif ukoll terapija antilimfoċitika, 8 (20%) mietu waqt li mis-37 pazjent li rċewew il-placebo u terapija antilimfoċitika, mietu 2 (5.4%). L-użu ta' Zenapax flimkien ma' terapija oħra ta' antikorpi antilimfoċitiċi fil-kuntest ta' immunosoppressjoni intensiva bl-użu ta' cyclosporine, mycophenolate mofetil u kortikosteroidi jista' jkun fattur li jwassal għal infezzjoni fatali.

#### **4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

Minhabba li Zenapax huwa immunoglobulina, m'huwiex mistenni li jkun hemm interazzjonijiet metaboliki ma' mediċini oħrajn.

Il-mediċini għal trapjanti li ġejjin ingħataw fi provi kliniċi flimkien ma' Zenapax mingħajr l-ebda interazzjoni: cyclosporine, mycophenolate mofetil, gancyclovir, acyclovir, tacrolimus, azathioprine, antithymocyte immune globulin, muromonab-CD3 (OKT3), u kortikosteroidi.

#### **4.6 Tqala u Treddiġh**

## Tqala

Hemm taghrif limitat dwar l-użu ta' daclizumab f'nisa tqal. Studju b'xadini cynomolgus ma wera l-ebda effetti teratoġeniċi iżda wera zieda fl-aborti prenatali bikrija li tibqa' fir-rata storika ta' l-aborti spontanji (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza klinika mhix maghrufa.

Zenepax m'ghandux jintuża f'nisa tqal sakemm in-neċessità tiegħu mhix żgurata.

Nisa li għandhom potenzjal li jkollhom t-tfal għandhom jużaw mezz effettiv ta' kontraċezzjoni waqt terapija b'Zenepax u sa 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Zenepax.

## Treddigh

Daclizumab jintrema fil-halib tax-xadini cynomolgus (ara sezzjoni 5.3). Mhux maghruf jekk Zenepax jintremiex fil-halib uman. Madankollu, minhabba l-potenzjal ta' effetti hżiena fuq it-tarbija, treddigh huwa kontra-indikat waqt il-kura u sa 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Zenepax.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Zenepax m'ghandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Il-profil ta' sigurtà ta' Zenapax ġie studjat f'paragun ma' placebo f'pazjenti li rċevew fl-istess waqt korsijiet immunosoppressivi li kien fihom cyclosporine u kortikosteroidi wehedhom, biż-zieda ta' azathioprine jew biż-zieda ta' mycophenolate mofetil. It-taghrif mill-erba' studji (O14392, O14393, O14874 u O15301) wera li l-incidenza u t-tipi ta' avvenimenti avversi kienu simili kemm fil-pazjenti kkurati bil-placebo kif ukoll f'dawk ikkurati b'Zenapax. Avvenimenti avversi ġew rappurtati minn 95% tal-pazjenti kkurati bil-placebo u minn 96% tal-pazjenti kkurati b'daclizumab. Avvenimenti avversi serji ġew rappurtati minn 44.4% tal-pazjenti fil-grupp ikkurat bil-placebo u minn 39.9% tal-pazjenti fil-grupp ikkurat b'Zenapax.

Avvenimenti avversi li sehew bi frekwenza ta'  $\geq 2\%$  tal-pazjenti f'xi wiehed mill-gruppi waqt l-ewwel tliet xhur ta' wara t-trapjant huma mnizzla hawn taht.

Fis-sistema tal-klassifika tal-organi, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond il-frekwenza, f'dawn il-kategoriji: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux maghruf (ma tistax tiġi stmata mit-taghrif disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjeta' tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Kategorija ta' frekwenza	Avveniment avvers	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Faringite	2.4	3.8
		Rinite	3.0	3.1
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Dijabete mellitus	3.3	4.8
		Akkumulazzjoni żejda ta' fluwidi	3.3	5.8
		Deidratazzjoni	3.0	3.1
Disturbi psikjatriċi	Komuni hafna	Nuqqas ta' rqađ	12.5	13.7
	Komuni	Depressjoni	3.3	2.0
		Ansjetà	2.1	5.5
Disturbi fis-sistema nervuza	Komuni hafna	Rogħda	19.3	15.7
		Ugigh ta' ras	15.5	14.7
	Komuni	Sturdament	5.1	4.4
		Parastesja	3.6	0.9
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Vista mċajpra	2.7	4.4
Disturbi fil-qalb	Komuni	Takikardja	6.5	6.8
Disturbi vaskulari	Komuni hafna	Pressjoni għolja (inkl. li ggravat)	32.1	27.7
	Komuni	Pressjoni baxxa	8.6	10.2
		Fsada	7.4	10.6

Sistema tal-klassifika tal-organi	Kategorija ta' frekwenza	Avveniment avvers	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293	
		Limfoċele	7.4	6.5	
		Trombozi	5.4	4.4	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni hafna	Qtugh ta' nifs	11.9	15.4	
	Komuni	Edima fil-pulmun	6.3	4.4	
		Effużjoni fil-plewra	2.1	1.4	
		Atelektasi	3.3	3.8	
		Nuqqas ta' ossignu	2.7	3.1	
		Kongestjoni fl-apparat respiratorju	3.3	3.8	
		Hsejjes fil-pulmun	3.3	1.4	
		Soghla	5.1	4.8	
		Hsejjes tan-nifs mhux normali	2.7	1.7	
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Stitikezza	34.8	37.9	
		Dijarea	15.2	16.4	
		Rimettar	14.9	14.3	
		Dardir	27.4	25.9	
		Dispepsja (inkl. pirosi)	15.1	14.7	
	Komuni	Nefha addominali	5.7	4.4	
		Gastrite	2.4	0.7	
		Ugħ addominali	9.8	13.0	
		Ugħ addominali fin-naha ta' fuq (ugħ epigastiku)	5.4	3.8	
		Murliti	2.1	0.7	
		Gass	3.9	4.1	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda	Komuni	Raxx	3.3	4.4	
		Akne	8.9	7.2	
		Hakk	3.9	5.8	
		Tgħereq hafna matul il-lejl	2.1	2.0	
		Iperidrozi	2.1	1.7	
		Xagħar eċċessiv	4.8	2.0	
Disturbi muskolu-skeltrali, tal-connective tissue u tal-ghadam	Komuni hafna	Ugħ muskolu-skeltrali	12.3	12.5	
	Komuni	Ugħ ta' dahar	6.5	8.2	
		Spazmi fil-muskoli	2.4	1.4	
		Artralġja	2.7	2.7	
		Mijalġja	2.1	1.0	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni hafna	Edima	15.8	18.4	
		Edima periferali	28.0	30.0	
		Fejġan imdgħajjef (mingħajr infezzjoni)	12.2	10.2	
	Komuni	Ugħ fis-sider	8.6	8.9	
		Ugħ	7.1	8.2	
		Għeja	7.4	9.6	
		Reazzjoni fis-sit ta' l-għotja	4.8	5.1	
		Deni	5.4	10.2	
		Astenja	3.3	2.7	
		Tkexxix ta' bard	3.0	5.1	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Komuni	Insuffiċjenza tal-kliwi	3.6	3.3	
		Nekrozi tubolari tal-kliwi	7.4	6.8	
		Idronefrozi	2.1	4.4	
		Disturbi fil-kliwi (hsara)	4.5	7.8	
		Fsada fl-apparat urinarju	2.1	3.4	
		Żamma ta' l-awrina	2.1	3.1	
		Disturbi fl-apparat urinarju	2.7	2.4	
		Oligurja	9.5	10.6	
		Disuria	6.0	12.3	
Korriment u avvelenament	Komuni	Ugħ ta' wara korriment	20.8	20.1	

Frekwenza ta' tumuri: Tliet snin wara l-kura, il-frekwenza ta' tumuri kienet ta' 7.8% fil-grupp ikkurat bil-placebo meta mqabbla ma' 6.4% fil-grupp li ngħata Zenapax. Iż-zieda ta' Zenapax ma' żidietx in-

numru ta' limfomi wara t-trapjant, li graw bi frekwenza ta' 1.5% fil-grupp ikkurat bil-plaċebo u 0.7% fil-grupp ikkurat b'Zenapax.

*L-iperqliċemija:* Ma deherux differenzi fir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju anormali ematologiċi jew kimiċi, bejn il-grupp ikkurat bil-plaċebo u dak ikkurat b'Zenapax, hlief għal-livell taz-zokkor fid-demmm wara sawma. Il-livell taz-zokkor fid-demmm wara sawma gie mkejjejl f'numru żgħir ta' pazjenti kkurati bil-plaċebo u b'Zenapax. Total ta' 16% (10 minn 64 pazjent) tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo u 32% (28 minn 88 pazjent) tal-pazjenti kkurati b'Zenapax kellhom livelli għoljin ta' zokkor fid-demmm wara sawma. Il-biċċa l-kbira ta' dawn il-livelli għoljin sehew l-aktar jew fl-ewwel gurnata ta' wara t-trapjant meta l-pazjenti nġhataw doži għoljin ta' kortikosteroidi jew f'pazjenti bid-dijabete.

Imwiet li sehew tul l-ewwel 6 xhur wara t-trapjant kienu rrapportati fi 3.4% tal-gruppi kkurati bil-plaċebo u f'0.6% tal-gruppi kkurati b'Zenapax. L-imwiet fi tna-x il xahar kienu 4.4% fil-gruppi kkurati bil-plaċebo u 1.5% fil-gruppi kkurati b'Zenapax.

Episodji ta' infezzjonijiet, inklużi infezzjonijiet virali, infezzjonijiet ta' fungus, batterimija u settiċemija, u pnemmonja kienu rrapportati f'72% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo u f'68% tal-pazjenti kkurati b'Zenapax. It-tip ta' infezzjonijiet irrapportati kienu simili kemm fil-gruppi kkurati b'Zenapax kif ukoll f'dawk ikkurati bil-plaċebo. Infezzjoni ta' cytomegalovirus kienet irrapportata f'16% tal-pazjenti tal-grupp li nġhata l-plaċebo, u f'13% tal-pazjenti tal-grupp li nġhata Zenapax.

F'każijiet rari kienu rrapportati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severi wara l-ġhoti ta' Zenapax (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti pedjatriċi: Il-profil ta' sigurtà għall-użu ta' Zenapax f'pazjenti pedjatriċi ntwera li kien paragonabbli għal dak f'pazjenti adulti. Madankollu, l-avvenimenti avversi li ġejjin kienu aktar frekwenti f'pazjenti pedjatriċi: dijarea (41%), uġigh ta' wara operazzjoni (38%), deni (33%), rimettar (33%), pressjoni għolja (28%), ħakk (21%) u infezzjonijiet tal-apparat respiratorju ta' fuq (20%) u tal-apparat urinarju (18%).

#### 4.9 Doża eċċessiva

Doża massima ttollerata ma ġietx stabbilita għall-pazjenti u ma setgħetx tintlaħaq fl-annimali li nġhataw Zenapax. Doża ta' 1.5 mg/kg inġhatat lil min irċieva trapjant tal-mudullun mingħajr l-ebda avveniment avvers assoċjat magħha. Fi studju tossikologiċu b'doża singola, doża ta' 125 mg/kg inġhatat għol-vini lill-ġrieden u ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tossiċità.

## 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

### 5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti immunosoppressivi selettivi

Kodiċi ATC: L04A A08

#### Farmakologija Klinika

Zenapax fih daclizumab, antikorp IgG1 anti-Tac rikombinat umanizzat, u jaħdem bħala antagonist tar-riċettur interleukin 2 (IL-2). Daclizumab jintrabat bi speċifiċità għolja mas-subunità alfa jew Tac tal-kumpless tar-riċettur IL-2 ta' affinità għolja (espress fuq ċelluli T attivati), u jwaqqaf l-irbit u l-attività bijologiċa ta' IL-2. L-ġhoti ta' Zenapax iwaqqaf l-attivazzjoni tal-limfoċiti medjata minn IL-2, passagg kritiku fir-rispons immunoċellulari involut fir-rifjut ta' l-organu ttrapjantat. Daclizumab jissatura r-riċettur Tac għal madwar 90 jum bid-dożaġġ rrakkomandata fil-maġġoranza tal-pazjenti. Antikorp għal daclizumab żviluppaw f'bejn wiehed u iehor 9% tal-pazjenti kkurati b'Zenapax fi provi kliniċi, iżda ma deherx li kien hemm xi effett fuq l-effikaċja, s-sigurtà, l-livelli ta' daclizumab fis-serum, jew fuq xi parametru iehor eżaminat ta' relevanza klinika.

Ma kienet osservata l-ebda differenza kbira fin-numru ta' limfoċiti li qed jiċċirkolaw jew fil-fenotipi ta' ċelluli b'analizi bil-fluorescence-activated cell sorter (FACS) hlief għan-nuqqas transitorju mistenni ta' ċelloli Tac+.

### Terapija Kkombinata f'Riċevituri ta' Trapjant tal-Kliwi

Fi provi ta' Fażi III, Zenapax gie miżjud ma' kors immunosoppressiv stàndard ta' cyclosporine (5 mg/kg) u steroidi (prednisone jew methylprednisone), biż-żieda jew mingħajr zieda ta' azathioprine (4 mg/kg).

Iż-żewġ studji wrew superjorità statistikament sinifikanti għall-plaċebo fit-tnaqqis tar-rata ta' rifjut akut tal-kilwa ttrapjantata, sitt xhur wara t-trapjant kif ikkonfermat bil-bijopsija. Mid-data miġbura d-differenza fin-numru ta' rifjuti akuti kkonfermati bil-bijopsija baqgħet statistikament differenti sena wara t-trapjant (43% meta mqabbel ma' 28%). Ir-rati ta' sopravivenza wara t-trapjant, wara tliet snin kienu sinifikament oghla f'dawk il-pazjenti li ma kellhomx rifjut akut fl-ewwel sena wara t-trapjant (n=345) meta mqabbla ma' dawk li kellhom rifjut akut fl-ewwel sena (n=190) indipendentament mill-kura. Is-sopravivenza wara t-trapjant wara tliet snin ma kienetx sinifikament differenti bejn plaċebo u daclizumab fil-prova immunosoppressanti tripla (83% vs. 84%) jew fil-prova immunosoppressanti doppja (78% vs. 82%). Ir-rata ta' sopravivenza ta' pazjenti għal tliet snin kienet sinifikament differenti bejn plaċebo u daclizumab fil-prova immunosoppressanti doppja (88% vs. 96%; p=0.017), izda mhux fil-prova immunosoppressanti tripla (94% vs. 92%).

Il-funzjoni renali vvalutata mil-livelli ta' kreatinina fis-serum u GFR kienet simili fiż-żewġ gruppi tliet snin wara t-trapjant.

L-effett benefiċjarju ta' profilassi b'Zenapax fuq l-inċidenza ta' rifjut akut wara trapjant tal-kliwi ma kienx assoċjat ma' avvenimenti kliniċi avversi, inkluż l-iżvilupp ta' mard limfoproliferattiv wara t-trapjant (PLTD), tliet snin wara t-trapjant.

### **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Fi provi kliniċi li nvollew pazjenti li rċevew trapjant tal-kilwa kkurati b'1 mg/kg Zenapax kull 14-il jum għal total ta' hames doži, medja tal-quċċata tal-konċentrazzjonijiet fis-serum ( medja ± devjazzjoni stàndard) telgħet bejn l-ewwel doża (21 ± 14 µg/ml) u l-hames doża (32 ± 22 µg/ml). Il-medja ± devjazzjoni stàndard tal-konċentrazzjoni minima fis-serum qabel il-hames doża kienet ta' 7.6 ± 4.0 µg/ml. Livelli fis-serum ta' 0.5 sa 0.9 µg/ml huma mehtieġa sabiex jiġu saturati r-riċetturi IL-2 u livelli ta' 5-10 µg/ml huma mehtieġa sabiex titwaqqaf l-attività bijoloġika medjata minn IL-2. Il-kors rakkomandat ta' daclizumab iżomm konċentrazzjonijiet fis-serum biżżejjed biex jimtlew ir-riċetturi IL-2R alfa fuq limfoċiti T attivati għal aktar minn 90 jum wara t-trapjant fil-maġġoranza tal-pazjenti. Dawn l-ewwel tliet xhur wara t-trapjant, huma l-aktar perjodu kritiku.

L-istima tal-*half-life* terminali ta' l-eliminazzjoni ta' daclizumab tvarja minn 270 għal 919-il siegħa (medja ta' 480 siegħa) f'pazjenti li rċevew trapjant tal-kilwa u hija ekwivalenti għal dik irrapportata għal IgG umana li kienet tvarja minn 432 sa 552 siegħa (medja ta' 480 siegħa). Dan huwa attribwibbli għall-umanizzazzjoni tal-proteina.

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li t-tnehhija sistemika ta' daclizumab kienet influwenzata mill-piż totali tal-ġisem, mill-età, mis-sess, mill-proteina fl-awrina, u mir-razza.

L-influenza identifikata tal-piż tal-ġisem fuq it-tnehhija sistemika tappoġġa d-dożaġġ ta' Zenapax fuq bażi ta' mg/kg u żżomm espożizzjoni għall-medicina fi 30% ta' l-espożizzjoni ta' referenza għall-gruppi ta' pazjenti b'firxa wiesgħa ta' karatteristiċi demografici. Ma huma mehtieġa l-ebda aġġustamenti fid-dożaġġ ibbażati fuq kovarjati oħra identifikati (sess, proteina fl-awrina, razza u età) għal pazjenti li rċevew trapjant tal-kilwa.

Pazjenti pedjatriċi: Il-karatteristiċi farmakodinamiċi u farmakokinetiċi kienu evalwati f'61 pazjent pedjatriku kkurati b'doża ta' 1 mg/kg (IV) ta' Zenapax kull 14-il jum għal total ta' hames doži. Konċentrazzjonijiet massimi fis-serum (massimu ± SD) għolew bejn l-ewwel doża (16 ± 12 µg/ml) u

l-hames doża (21 ± 14 µg/ml). Il-konċentrazzjoni medja minima fis-serum qabel il-hames doża kienet 5.0 ± 2.7 µg/ml. Is-subunità Tac tar-riċettur IL-2 kienet saturata immedjatament wara l-ewwel doża ta' 1.0 mg/kg ta' daclizumab u baqgħet saturata għal mill-inqas tliet xhur wara t-trapjant. Is-saturazzjoni tas-subunità Tac tar-riċettur IL-2 kien simili għal dik osservata f'pazjenti adulti li ngħataw l-istess kors ta' dożagġ.

M'hemm l-ebda interazzjoni farmakokinetika bejn Zenapax u mycophenolic acid, il-metabolit attiv ta' *mycophenolate mofetil* (CellCept).

### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurta' tal-medicina

Daclizumab kien ittollerat sew wara għotja ta' bolus wiehed ġol-vini jew taħt il-ġilda f' doži li jvarjaw minn 50 sa 125 mg/kg fil-ġrieden, firien, u fniek u wara għoti ta' 28 jum ta' 15 mg/kg lix- xadini. Waħda minn 18-il xadina kellha reazzjoni anafilattika għal daclizumab. Livelli apprezzabli ta' daclizumab fis-serum ġew miżmuma bl-eċċezzjoni ta' 2 minn 18-il xadina li żviluppaw antikorpi għal daclizumab. Ma kien hemm l-ebda cross-reactivity *in vitro* bejn daclizumab u krijo-sezzjonijiet umani (28 organu) f'konċentrazzjonijiet sa 56 mg/ml, li juri n-nuqqas ta' rbit mhux speċifiku. Daclizumab ma kienx ġenotossiku f'testijiet standard.

Studju mhux kliniku dwar it-tossiċità riproduttiva b'daclizumab wera zieda fir-riskju ta' abort prenatali bikri f'xadini cynomolgus meta mqabbel mal-plaċebo. Izda it-tagħrif wera varjazzjoni sostanzjali bejn l-animali u kienu fl-iskala ta' kontroll storiku għal din l-ispeċji. L-aborti prenatali totali għat-tul kollu ta' ġestazzjoni varja minn 20% sa 45%. L-inciżenża ta' twelid ta' tarbija mejta, twelid ċesarju u twelid tat-tarbija bil-kontra kienu komparabbli bejn il-gruppi ta' kontroll u l-gruppi ta' kura.

Fl-istess studju mhux kliniku dwar it-tossiċità riproduttiva b'daclizumab, erbgħa minn seba' xadini cynomolgus li kienu qed iredgħu li ngħataw 5 – 10 darbiet (10 mg/kg) id-doża normali umana nstabu li rmew livelli baxxi ħafna ta' daclizumab (0.17 – 0.28% tal-livelli fis-serum ta' l-omm) fil-halib tas-sider.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Polysorbate 80  
Sodium chloride  
Sodium dihydrogen phosphate anhydrous  
Sodium phosphate anhydrous  
Hydrochloric acid konċentrat  
Sodium hydroxide  
Ilma għall-injezzjoni

### 6.2 Inkompatibilitajiet

Ma kienet osservata l-ebda inkompatibilità bejn Zenapax u boroż ta' polyvinyl chloride jew settijiet għall-infuzjoni.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Wara d-diluzzjoni użu mmedjat huwa rakkomandat. L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2 °C - 8 °C jew għal 4 sigħat f'temperatura ta' 25°C. Madankollu mill-aspett mikrobijoloġiku l-prodott dilwit għandu jintuża immedjatament. Il-prodott m'huwiex maħsub biex jinħażen wara li jiġi dilwit sakemm id-dilwazzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet aseptiċi



kkontrollati u vvalidati. Jekk mhux użat immedjatament, il-hin tal-ħażna u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min sejjer jużah.

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

- Aħżen fi frigg (2 °C – 8 °C).
- Taghmlux fil-friza.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

5 ml f'kunjett (ħġieġ Tip I). Pakketti ta' 1 jew 3 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

#### Istruzzjonijiet għall-użu u mmaniġġjar

Zenapax M'HUWIEX għall-injezzjoni diretta. Għandu jiġi dilwit f' 50 ml ta' soluzzjoni sterili ta' 0.9% sodium chloride qabel ma jingħata lill-pazjenti b' injezzjoni gol-vina. Biex tħallat is-soluzzjoni, tħawwad, aqleb il-borża ta' taht fuq b' mod ġentili sabiex tevita li tiffurma r-raġħwa. Għandha tingħata attenzjoni partikolari sabiex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni ppreparata, minħabba li l-prodott mediċinali ma fih l-ebda sustanza kontra l-mikrobi jew aġenti batterjoġenici. Zenapax huwa soluzzjoni mingħajr kulur ipprovduta f' kunjett għall-użu ta' darba. Prodotti mediċinali għall-użu parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal xi frak u għall-bidla fil-kulur qabel l-ghoti. Ladarba l-infużjoni tiġi ppreparata għandha tingħata gol-vini immedjatament. Jekk dilwita b' mod asettiku tista' tinħazen għal 24 siegħa f' temperatura ta' bejn 2 °C - 8 °C fil-frigg jew għal 4 sigħat f' 25 °C.

Mediċini jew sustanza oħra m'għandhomx jiżdiedu jew jiġu infużi fl-istess hin minn ġewwa l-istess pajp użat għall-injezzjoni gol-vini.

### **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Ir-Renju Unit

### **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/99/098/001 (pakkett ta' kunjett wiehed)  
EU/1/99/098/002 (pakkett ta' 3 kunjetti)

### **9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Frar 1999  
Data ta' tiġdid: 14 ta' April 2004

**10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

*Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati*

**ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA(ĊI)  
ATTIVA U DETENTUR(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI  
TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ  
TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-  
TQEGHID FIS-SUQ**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U DETENTUR(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Hoffmann-La Roche Inc.  
340 Kingsland Street  
Nutley  
New Jersey  
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

**B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott mediċinali jinghata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I : Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott , sezzjoni 4.2).

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jgħoddx f' dan il-każ.

- **KUNDIZZJONIJIET OHRA**

*Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat*

**ANNEX III**

**TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

**A. TIKKETTA**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zenapax 5 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni  
Daclizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Daclizumab\*.....5 mg kull 1 ml ta' infuzjoni

Kunnett wiehed ta' 5 ml fih 25 mg daclizumab\* (5 mg/ml).

\* Antikorp IgG1 anti-Tac umanizzat rikombinant, prodott f'linja ta' ċelloli ta' myeloma NSO tal-grieden permezz ta' sistema ta' espressjoni (NS\_GSO) ta' glutamine synthetase (GS) minn teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Polysorbate 80, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate anhydrous, disodium phosphate anhydrous, hydrochloric acid konċentrat, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kunnett wiehed ta' 5 ml

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini, għall-infuzjoni wara li jiġi dilwit  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA' JINTLAHAQX U MA' JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigg (2 °C – 8 °C)  
Tagħmlux fil-friza  
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration Limited,  
6 Falcon Way  
Shire Park,  
Welwyn Garden City,  
AL7 1TW,  
Ir-Renju Unit

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/99/098/001

**13. NUMRU TAL- LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zenapax 5 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Daclizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Daclizumab\*.....5 mg kull 1 ml ta' infużjoni

Kunnett wiehed ta' 5 ml fih 25 mg daclizumab\* (5 mg/ml).

\* Antikorp IgG1 anti-Tac umanizzat rikombinant, prodott f'linja ta' ċelloli ta' myeloma NSO tal-grieden permezz ta' sistema ta' espressjoni (NS\_GSO) ta' glutamine synthetase (GS) minn teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Polysorbate 80, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate anhydrous, disodium phosphate anhydrous, hydrochloric acid konċentrat, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

3 kunjetti ta' 5 ml kull wiehed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini, għall-infużjoni wara li jiġi dilwit  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA' JINTLAHAQX U MA' JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigg (2 °C – 8 °C)  
Tagħmlux fil-friza  
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration Limited,  
6 Falcon Way  
Shire Park,  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Ir-Renju Unit

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/99/098/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
KUNJETT**

**1. ISEM TAL- PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Zenapax 5 mg/ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni  
Daclizumab

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Għal użu ġol-vini wara li jiġi dilwit  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA META JISKADI**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

5 ml

**6. OHRAJN**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Zenapax 5 mg/ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni  
Daclizumab

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-hsara, anki jekk ikollom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Zenapax u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tuża Zenapax
3. Kif għandek tuża Zenapax
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif tahzen Zenapax
6. Aktar tagħrif

## 1. X'INHUM ZENAPAX U GĦALXIEX JINTUŻA

Daclizumab jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejja immunosoppressanti. Dawn il-medicini jgħinu sabiex iwaqqfu r-risposta naturali tal-gisem milli jirrifjuta l-organu trapjantat.

Daclizumab huwa antikorp monoklonali umanizzat, prodott f'linja ta' ċelloli ta' myeloma NSO tal-ġrieden permezz ta' sistema ta' espressjoni (NS\_GSO) ta' glutamine synthetase (GS) minn teknoloġija rikombinanti tad-DNA. L-antikorpi monoklonali huma proteini li jirrikonoxxu u jintrabtu ma' proteini uniċi oħra fil-gisem imsejja antiġeni. Daclizumab jintrabat ma' antiġenu li jinstab fuq in-naħa ta' barra ta' ċelloli speċifiċi bojod tad-demem imsejja limfoċiti T. Din l-attività twaqqaf ir-risposta immunitarja naturali tal-gisem li nkella tista' tikkawża r-rifjut tat-trapjant.

Zenapax huwa użat sabiex iwaqqaf lil gismek milli jirrifjuta kliewi ttrapjantati. Zenapax huwa użat flimkien ma' medicini immunosoppressivi oħra, li jinkludu cyclosporine u kortikosteroidi.

## 2. QABEL MA TUŻA ZENAPAX

### **Tużax Zenapax**

- jekk inti allergiku (tbatu minn sensitività eċċessiva) għal daclizumab jew sustanzi oħra ta' Zenapax
- jekk inti qed tredde'.

Jekk jogħġbok aqra t-taqsimha hawn taht dwar it-treddiegħ

### **Ogħhod attent hafna b'Zenapax:**

- jekk qatt kellek reazzjoni allergika għall-medicini immunosoppressivi oħra, li jgħinu biex iwaqqfu l-mekkanizmi naturali ta' difiża tal-gisem

Terapija b' medicini li jgħinu sabiex irazznu l-mekkanizmi ta' difiża naturali tal-gisem jistgħu jzidu r-riskju ta' żvilupp ta' tumuri jew infezzjonijiet. Zenapax ma jzidx dan ir-riskju meta jintuża flimkien ma' medicini immunosoppressivi oħra, inkluż cyclosporine u kortikosteroidi.

Jista' jkun hemm reazzjonijiet allergiċi serji wara l-ghoti ta' proteini. Reazzjonijiet allergiċi wara l-infuzjoni ta' Zenapax kienu rrapportati b'mod rari. F'każ li tiżviluppa reazzjoni allergika, it-tabib tiegħek jikkurak permezz ta' medikazzjoni xierqa.

### **Meta tuża mediċini oħra**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta. Dan huwa mportanti hafna għaliex l-użu ta' aktar minn mediċina waħda fl-istess ħin jista' jsaħħah jew idgħajjef l-effett tal-mediċini li qed tiehu. Għalhekk, Zenapax m'għandux jintuża ma' mediċini oħra mingħajr il-kunsens tat-tabib tiegħek.

### **Tqala u Treddiegh**

M'għandekx tuża din il-mediċina jekk qed tredda'.

M'għandekx tuża din il-mediċina jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek jiddecidi li hija neċessarja għalik.

Zenapax jista' jikkawża hsara lit-tarbija li għada ma twelditx jew lit-tarbija li qed tredda'. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti tqila, qed tredda', jekk toħroġ tqila jew qed tippjana li tibda familja fil-futur vicin.

It-tabib tiegħek għandu jagħtik parir dwar l-użu ta' kontraċezzjoni qabel tinbeda kura b'Zenapax, waqt il-kura b'Zenapax, u għal 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Zenapax.

### **Sewqan u t-thaddim ta' magni**

M'hemm l-ebda evidenza li tindika li Zenapax għandu effett fuq il-kapaċità tiegħek li ssuq jew thaddem magni.

## **3. KIF GHANDEK TUŻA ZENAPAX**

Zenapax M'HUWIEX għall-injezzjoni diretta. Għandu jiġi dilwit f'50 ml ta' soluzzjoni sterili ta' 0.9% Sodium chloride qabel ma jinghata lil pazjenti.

Professjonist fil-qasam tas-saħħa jagħtik doża xierqa (normalment 1 mg/kg tal-piż tal-ġisem) fil-forma ta' infużjoni gol-vini fuq medda ta' 15-il minuta. L-ewwel doża tinghata fi żmien 24 siegħa qabel it-trapjant tiegħek. Tirċievi 4 dozi sussegwenti, f'intervalli ta' 14-il jum. Għall-kors komplut ta' Zenapax int għandek tirċievi total ta' 5 dozi. Kors ta' kura generalment idum 8 ġimgħat.

Tista' tinghata infużjonijiet sussegwenti fi żmien ġurnata qabel jew wara l-amministrazzjoni skedata.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, saqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU**

Bħal kull mediċina oħra, Zenapax jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin: sogħla u qtugħ ta' nifs, inlkuż meta tkun mindud, rimettar, konfużjoni jew tghaddi inqas awrina mis-soltu. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jseħħu meta tuża Zenapax. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u tista' tinhtiegħ attenzjoni medika urgenti.

Effetti sekondarji komuni hafna (isseħħu f'1 jew aktar minn kull 10 pazjenti) huma:

- difficoltà biex torqod
- tkexkix (roghda)
- uġiġħ ta' ras
- pressjoni tad-demem għolja (ipertensjoni)
- diffikultà biex tiehu n-nifs

- stitikezza; dijarea; rimettar; dardir; jew hruq ta' stonku
- uġigh fil-ġogi u muskoli
- fluwidu żejjed fil-ġisem (edima); nefha fl-idejn u s-saqajn (edima periferali)
- problem bil-fejqan tal-feriti

Effetti sekondarji komuni (issehhu f'bejn 1 u 10 minn kull 100 pazjenti) huma infjammazzjoni fil-grizmejn (faringite); mnieher iqattar (rinite); dijabete mellitus; żokkor fi-demm għoli (iperġlicemija); eċċess ta' fluwidu; deidratazzjoni; ansjetà, depressjoni; sensazzjoni ta' labar u tingiż; vista mċajpra; rata għolja li thabbat il-qalb (takikardja); fsada (emorraġija); demm magħqud (trombozi); pressjoni tad-demm baxxa (ipotensjoni); akkumulazzjoni tal-fluwidu tal-limfa f'parti waħda tal-ġisem (limfocele); qtugħ ta' nifs sever, inkuż meta toqgħod ċatt bil-lejl (edima pulmonari); fluwidu fil-pulmun (effużjoni plewrali); kollass tal-pulmun (atelektasi); nuqqas ta' ossiġnu fil-ġisem (ipoxja); kongestjoni; sogħla; hsejjes storbuġi jew mhux normali man-nifs, inkluż hsejjes ta' tifqigħat żgħar man-nifs (rales); stonku minfuh; uġigh fl-istonku jew skumdità; gass; murliti; raxx; hakk fil-ġilda; akne; tghereq hafna matul il-lejl; żieda fl-gharaq; kobor ta' xagħar eċċessiv (irsutizmu); uġigh fid-dahar; bughawwieġ, speċjalment fis-saqajn; uġigh fil-ġogi (atralġja); uġigh fil-muskoli (mijaġja); uġigh fis-sider; uġigh ġeneralizzat; gheja; rritazzjoni fil-ġilda fil-lok ta' l-injezzjoni; deni; roġħda; dgħjufija ġeneralizzata; uġigh fil-ġenbejn u tibdil jew diffikultà biex tghaddi l-awrina (idronefrozi); demm fl-awrina; uġigh biex tghaddi l-awrina (dizurja); tnaqqis fl-ammont ta' tnehhija ta' awrina (oligurja); uġigh wara operazzjoni.

Rarament, jistgħu jsehhu reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċesiva) b'Zenapax.

Uhud mill-effetti sekondarji huma aktar probabbli li jsehhu fit-tfal milli fl-adulti, dawn jinkludu dijarea, uġigh wara operazzjoni, deni, rimettar, pressjoni tad-demm għolja, hakk fil-ġilda, infezzjonijiet fl-immieher u l-grizmejn u infezzjonijiet fl-awrina.

Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## 5. KIF TAĦZEN ZENAPAX

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Aħzen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tagħmlux fil-friza.

Tużax Zenapax wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna ta' barra u fuq it-tikketta tal-kunjett wara l-kliem JIS. Id-Data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

## 6. AKTAR TAGHRIF

### X'fih Zenepax

- Is-sustanza attiva hija daclizumab.
- Is-sustanzi l-oħra huma polysorbate 80, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate anhydrous, disodium phosphate anhydrous, hydrochloric acid konċentrat, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjoni.

**Id-Dehra ta' Zenapax u l-kontenuti tal-pakkett :**

Zenapax 5 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa likwidu ċar, bla kulur għal fitt safrani u huwa pprovdut f'kunjetti li fihom 5 ml ta' soluzzjoni. Kunjett wiehed b'5 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 25 mg daclizumab.

Zenapax huwa disponibbli f'daqsjiet tal-pakkett ta' 1 jew 3 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsjiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

#### **Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur:**

##### **Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Ir-Renju Unit

##### **L-Manifattur:**

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq.

##### **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

**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 &amp; Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**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

**Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f' {MM/YYYY}**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.eu.int/>