

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zenapax 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Daclizumab\* .....5 mg par ml de solution

Un flacon de 5 ml contient 25 mg de daclizumab\* (5 mg/ml).

\*anticorps anti-Tac recombinant humanisé de type IgG1 produit par la technologie de l'ADN recombinant sur lignée cellulaire NSO de myélome murin utilisant le système d'expression (NS\_GSO) de la glutamine synthétase (GS).

Excipients

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Liquide limpide à légèrement opalescent, incolore à jaunâtre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Zenapax est indiqué dans la prophylaxie du rejet aigu d'organe chez les patients recevant une transplantation rénale allogénique *de novo*, et doit être utilisé en association avec des protocoles immunosuppresseurs incluant ciclosporine et corticoïdes, chez les patients non hyperimmunisés.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Zenapax ne doit être prescrit que par des médecins spécialistes ayant l'expérience de l'utilisation de traitements immunosuppresseurs après greffe d'organe.

La dose recommandée pour Zenapax chez l'adulte et l'enfant est de 1 mg/kg. Le volume de Zenapax contenant la dose appropriée est ajouté à 50 ml de sérum physiologique stérile à 0,9 % puis est administré par voie intraveineuse sur une période de 15 minutes. Il peut être injecté par voie veineuse périphérique ou centrale.

La dose initiale de Zenapax doit être administrée dans les 24 heures qui précèdent la transplantation. La dose suivante et chaque dose ultérieure doivent être administrées à raison d'une dose tous les quatorze jours, avec un total de 5 doses.

#### Personnes âgées

L'expérience acquise avec Zenapax chez les personnes âgées (au-delà de 65 ans) est limitée en raison du faible nombre de patients âgés bénéficiant d'une transplantation rénale, aucune donnée ne suggère que les patients âgés nécessitent une posologie différente de celle des patients plus jeunes.

#### Patients atteints d'insuffisance rénale sévère

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

## Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Les instructions concernant la préparation des perfusions de Zenapax sont présentées en rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Zenapax est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au daclizumab ou à l'un des constituants du produit (voir paragraphe 6.1).

Zenapax est contre-indiqué durant l'allaitement (voir rubrique 4.6).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Il n'y a aucune expérience de l'utilisation de Zenapax chez les patients hyperimmunisés.

Des réactions anaphylactiques peuvent survenir après administration de protéines. Des réactions d'hypersensibilité sévères et aiguës (débutant dans les 24 heures) après une première exposition à Zenapax ou lors d'une exposition ultérieure ont rarement été rapportées. Les manifestations cliniques de ces réactions incluent : hypotension, tachycardie, hypoxie, dyspnée, respiration sifflante, œdème laryngé, œdème pulmonaire, bouffées vasomotrices, transpiration profuse, augmentation de la température, rash et prurit.

Les traitements des réactions sévères d'hypersensibilité doivent donc être immédiatement disponibles.

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation sont exposés à un risque accru de développement de syndromes lymphoprolifératifs et d'infections opportunistes. Jusqu'à présent, bien que Zenapax soit un médicament immunosuppresseur, aucune augmentation de la fréquence des syndromes lymphoprolifératifs ou des infections opportunistes n'a été notée chez les patients traités par Zenapax.

Les conséquences d'une deuxième, voire d'autres cures ultérieures de Zenapax chez les transplantés n'ont pas été évaluées.

Dans un seul essai clinique contrôlé randomisé chez des patients transplantés cardiaques et comparant Zenapax à un placebo, administrés tous deux en association au mycophénolate mofétil (Cellcept 1,5 g 2 fois par jour), à la ciclosporine et aux corticoïdes, les décès liés à une infection étaient plus nombreux parmi les patients recevant Zenapax. Un an après la transplantation, 14 des 216 patients (6,5 %) ayant reçu Zenapax et 4 des 207 patients (1,9 %) ayant reçu le placebo sont décédés d'une infection (différence de 4,6 % (IC 95 % : 0,3 % - 8,8 %)). Parmi les 14 patients ayant reçu Zenapax, 4 sont décédés plus de 90 jours après avoir reçu leur dernière dose de Zenapax, rendant improbable le rôle de Zenapax dans la survenue du décès par infection. L'utilisation d'anticorps antilymphocytaires polyclonaux (OKT3, ATG, ATGAM) était globalement comparable chez les patients ayant reçu Zenapax (18,5 %) et chez les patients ayant reçu le placebo (17,9 %). Cependant, parmi les 40 patients ayant reçu l'association Zenapax et traitement antilymphocytaire, 8 (20,0 %) sont décédés alors que parmi les 37 patients ayant reçu l'association placebo et traitement antilymphocytaire, 2 (5,4 %) sont décédés. Lors d'une immunosuppression intensive par ciclosporine, mycophénolate mofétil et corticoïdes, l'utilisation concomitante de Zenapax et d'un autre traitement par anticorps antilymphocytaires peut être un facteur de risque d'infection fatale.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Zenapax étant une immunoglobuline, il n'y a pas d'interaction métabolique à attendre.

Les thérapeutiques suivantes de la transplantation ont été utilisées lors des essais cliniques avec Zenapax, sans que des interactions ne soient mises en évidence : ciclosporine, mycophénolate mofétil,

ganciclovir, aciclovir, tacrolimus, azathioprine, immunoglobulines antithymocytaires, muromonab-CD3 (OKT3), et corticoïdes.

#### 4.6 Grossesse et allaitement

##### Grossesse

Les données concernant l'utilisation du daclizumab chez la femme enceinte sont insuffisantes. Une étude menée chez des singes cynomolgus n'a pas montré d'effets tératogènes mais a révélé une élévation du taux d'avortements spontanés, qui correspond à des taux connus pour cette espèce (voir rubrique 5.3). Les conséquences cliniques en sont inconnues.

Zenapax ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace lors du traitement par Zenapax et doivent continuer à l'utiliser pendant les 4 mois suivant la dernière dose de Zenapax.

##### Allaitement

Chez le singe cynomolgus, le daclizumab est excrété dans le lait (voir rubrique 5.3). On ne sait pas si Zenapax est excrété dans le lait humain. Cependant, au vu des effets nocifs potentiels pour le nouveau-né, l'allaitement est contre-indiqué durant le traitement et durant les 4 mois suivant la dernière dose de Zenapax.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zenapax n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Le profil de tolérance de Zenapax a été étudié en comparaison avec le placebo chez des patients recevant concomitamment des protocoles immunosuppresseurs comprenant ciclosporine et corticoïdes soit seuls, soit en association avec l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil. Les données issues de quatre études (O14392, O14393, O14874 et O15301) ont montré que l'incidence et les types d'événements indésirables étaient identiques chez les patients du groupe placebo et ceux du groupe Zenapax. Des effets indésirables ont été rapportés chez 95% des patients du groupe placebo et 96% des patients du groupe Zenapax. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 44,4% des patients du groupe placebo et 39,9% des patients du groupe Zenapax.

Les effets indésirables survenant avec une fréquence  $\geq 2\%$  des patients dans chacun des groupes au cours des trois premiers mois post transplantation sont listés ci-dessous.

A l'intérieur du système organe classe, les effets indésirables sont listés par classe de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10.000$  à  $< 1/1.000$ ) ; très rare ( $< 1/10.000$ ), non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles). A l'intérieur de chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Evènement indésirable	Zenapax (n=336)	Placebo (n=293)
Infections et infestations	Fréquent	Angine	2,4	3,8
		Rhinite	3,0	3,1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diabète sucré	3,3	4,8
		Surcharge hydrosodée	3,3	5,8
		Déshydratation	3,0	3,1
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie	12,5	13,7
	Fréquent	Dépression	3,3	2,0

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Evènement indésirable	Zenapax (n=336)	Placebo (n=293)		
		Anxiété	2,1	5,5		
Affections du système nerveux	Très fréquent	Tremblements	19,3	15,7		
		Céphalées	15,5	14,7		
	Fréquent	Vertiges	5,1	4,4		
		Paresthésie	3,6	0,9		
Affections oculaires	Fréquent	Vision floue	2,7	4,4		
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie	6,5	6,8		
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension (dont aggravation)	32,1	27,7		
	Fréquent	Hypotension	8,6	10,2		
		Hémorragie	7,4	10,6		
		Lymphocèle	7,4	6,5		
		Thrombose	5,4	4,4		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée	11,9	15,4		
	Fréquent	Oedème pulmonaire	6,3	4,4		
		Epanchement pleural	2,1	1,4		
		Atélectasie	3,3	3,8		
		Hypoxie	2,7	3,1		
		Congestion pulmonaire	3,3	3,8		
		Râles	3,3	1,4		
		Toux	5,1	4,8		
		Bruits respiratoires anormaux	2,7	1,7		
		Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Constipation	34,8	37,9
Diarrhée	15,2			16,4		
Vomissements	14,9			14,3		
Nausées	27,4			25,9		
Dyspepsie	15,1			14,7		
Fréquent	Distension abdominale		5,7	4,4		
	Gastrite		2,4	0,7		
	Douleur abdominale		9,8	13,0		
	Douleur abdominale haute (douleur épigastrique)		5,4	3,8		
	Hémorroïdes		2,1	0,7		
	Flatulences		3,9	4,1		
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Fréquent	Rash	3,3	4,4
				Acné	8,9	7,2
Prurit		3,9		5,8		
Sueurs nocturnes		2,1		2,0		
Hyperhydrose		2,1		1,7		
Hirsutisme		4,8		2,0		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs musculosquelettiques	12,3	12,5		
	Fréquent	Douleurs dorsales	6,5	8,2		
		Spasmes musculaires	2,4	1,4		
		Arthralgie	2,7	2,7		
		Myalgie	2,1	1,0		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Oedème	15,8	18,4		
		Oedème périphérique	28,0	30,0		
		Troubles de la cicatrisation (sans infection)	12,2	10,2		
	Fréquent	Douleur rétrosternale	8,6	8,9		
		Douleur	7,1	8,2		
		Fatigue	7,4	9,6		
		Réaction au site d'administration	4,8	5,1		
		Fièvre	5,4	10,2		
		Asthénie	3,3	2,7		

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Evènement indésirable	Zenapax (n=336)	Placebo (n=293)
		Frissons	3,0	5,1
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale	3,6	3,3
		Nécrose tubulaire rénale	7,4	6,8
		Hydronéphrose	2,1	4,4
		Atteinte rénale	4,5	7,8
		Hémorragie du tractus urinaire	2,1	3,4
		Rétention urinaire	2,1	3,1
		Trouble de l'appareil urinaire	2,7	2,4
		Oligurie	9,5	10,6
		Dysurie	6,0	12,3
Lésions, intoxications	Fréquent	Douleur post-traumatique	20,8	20,1

*Incidence des cancers* : 3 années après le traitement, l'incidence des cancers était de 7,8% chez les patients du groupe placebo comparé à 6,4% chez les patients du groupe Zenapax. L'ajout du traitement par Zenapax n'a pas augmenté le nombre de lymphomes post-transplantation survenus dans 1,5% des cas chez les patients du groupe placebo et 0,7% des cas chez les patients du groupe Zenapax.

*Hyperglycémies* : aucune différence n'a été constatée entre les patients du groupe placebo et ceux du groupe Zenapax concernant les résultats anormaux hématologiques ou biologiques, à l'exception de la glycémie à jeun. La glycémie à jeun a été mesurée chez un petit nombre de patients du groupe placebo et du groupe Zenapax. Un total de 16% de patients du groupe placebo (10 patients sur 64) et 32% de patients du groupe Zenapax (28 patients sur 88) ont présenté une glycémie à jeun élevée. La plupart de ces valeurs élevées ont été observées le premier jour post-transplantation lorsque les patients ont reçu de hautes doses de corticoïdes ou chez les patients diabétiques.

La fréquence des décès survenus dans les 6 premiers mois post-transplantation était de 3,4 % dans le groupe placebo et de 0,6 % dans le groupe Zenapax. La mortalité au cours des premiers 12 mois était de 4,4 % dans le groupe placebo et 1,5 % dans le groupe Zenapax.

Des épisodes infectieux, incluant les infections virales, fongiques, bactériémie et septicémie, et pneumonie sont survenus chez 72 % des patients traités par placebo, et chez 68 % de ceux traités par Zenapax. Le type d'infections rapportées a été similaire dans les deux groupes. Des infections à cytomégalovirus ont été rapportées chez 16 % des patients du groupe placebo et 13 % de ceux du groupe Zenapax.

Dans de rares cas, des réactions sévères d'hypersensibilité après administration de Zenapax ont été rapportées (voir 4.4. - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

*Pédiatrie* : L'étude du profil de tolérance de Zenapax chez l'enfant a montré qu'il est comparable à celui de l'adulte. Cependant, les événements indésirables suivants sont apparus plus fréquemment chez les enfants : diarrhée (41%), douleur post-opératoire (38%), fièvre (33%), vomissement (33%), hypertension (28%), prurit (21%), infections respiratoires hautes (20%) et de l'appareil urinaire (18%).

#### 4.9 Surdosage

La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée chez l'homme et n'a pu être atteinte chez les animaux recevant Zenapax. Une dose de 1,5 mg/kg a été administrée à des patients ayant fait l'objet d'une greffe de moelle osseuse, sans aucun effet indésirable associé. Lors d'une étude de toxicité à dose unique, une dose de 125 mg/kg a été administrée par voie intraveineuse à des souris sans induire aucune manifestation de toxicité.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe thérapeutique : agent immunosuppresseur sélectif  
code ATC: L04A A08

#### Pharmacologie clinique

Zenapax contient du daclizumab, un anticorps anti-Tac recombinant humanisé de type IgG1, et agit comme un antagoniste du récepteur de l'interleukine 2 (IL-2). Le daclizumab se fixe de manière hautement spécifique à la sous-unité alpha, ou Tac du complexe récepteur à haute affinité pour l'IL-2 (exprimé sur les cellules T activées). Par cette fixation le daclizumab inhibe la fixation d'IL-2 à son récepteur et son activité biologique. L'administration de Zenapax inhibe l'activation IL-2-dépendante des lymphocytes, voie-clé de la réponse immunitaire cellulaire à l'origine du rejet d'allogreffe. Utilisé selon le schéma thérapeutique recommandé, le daclizumab sature les récepteurs Tac pendant environ 90 jours chez la majorité des patients. Des anticorps sont apparus chez environ 9 % des patients traités par Zenapax dans les essais cliniques mais ni l'efficacité, ni la tolérance, ni les taux sériques de daclizumab ni aucun autre paramètre cliniquement pertinent n'ont semblé affectés.

Il n'a été observé aucune modification notable des taux de lymphocytes circulants ni de leurs phénotypes cellulaires déterminés par cytofluorométrie de flux (FACS) autre qu'une diminution transitoire et attendue des cellules Tac+.

#### Association thérapeutique chez les receveurs d'allogreffe rénale

Dans les études de phase III, Zenapax était associé à une combinaison immunosuppressive classique de ciclosporine (5 mg/kg) et de corticoïdes (prednisone ou méthylprednisolone), avec ou sans azathioprine (4 mg/kg).

Les deux essais ont montré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo sur la réduction du taux de rejets aigus d'allogreffe rénale prouvés par biopsie à 6 mois post-transplantation. Les résultats des données poolées ont montré que le pourcentage de rejets aigus prouvés par biopsie restait statistiquement différent à 1 an post-transplantation (43 % comparé à 28 %). Les taux de survie du greffon à 3 ans étaient significativement plus élevés chez les patients n'ayant pas présenté de rejet aigu au cours de la première année post-transplantation (n = 345) par rapport à ceux ayant présenté un rejet aigu durant la première année (n = 190) et ce, quelque soit le traitement. La survie du greffon à 3 ans n'était pas significativement différente entre le placebo et le daclizumab dans l'essai avec trithérapie immunosuppressive (83 % versus 84 %) et dans l'essai avec bithérapie immunosuppressive (78 % versus 82 %). Le taux de survie des patients à 3 ans était significativement différent entre le placebo et le daclizumab dans l'essai avec bithérapie immunosuppressive (88 % versus 96 %; p = 0,017), mais pas dans l'essai avec trithérapie immunosuppressive (94 % versus 92 %).

La fonction rénale, évaluée par la créatinine sérique et la filtration glomérulaire, était comparable dans chaque groupe à 3 ans post-transplantation.

L'efficacité de la prophylaxie par Zenapax sur l'incidence du rejet aigu après transplantation rénale n'était pas associée, à 3 ans post-transplantation, à la persistance d'effets indésirables dont le développement de syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lors d'essais cliniques menés chez des patients bénéficiant d'une allogreffe rénale et traités par Zenapax à raison de 1 mg/kg tous les 14 jours avec un total de 5 doses, les pics sériques moyens (moyennes  $\pm$  déviation standard) ont augmenté entre la première dose ( $21 \pm 14$   $\mu\text{g/ml}$ ) et la cinquième dose ( $32 \pm 22$   $\mu\text{g/ml}$ ). La concentration sérique résiduelle moyenne  $\pm$  déviation standard (DS), avant administration de la cinquième dose, était de  $7,6 \pm 4,0$   $\mu\text{g/ml}$ . Des concentrations sériques de 0,5 à 0,9  $\mu\text{g/ml}$  sont nécessaires à la saturation des récepteurs de l'IL-2 et des concentrations de 5 à

10 µg/ml sont nécessaires pour inhiber l'activité biologique IL-2-dépendante. Pour la majorité des patients, le schéma posologique recommandé pour Zenapax permet de maintenir des concentrations sériques suffisantes pour saturer les récepteurs IL-2R alpha des lymphocytes T activés pendant plus de 90 jours après la transplantation. Ces trois premiers mois constituent la période la plus critique après la transplantation.

Chez des patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, la demi-vie d'élimination finale estimée du daclizumab a été comprise entre 270 et 919 heures (moyenne : 480 heures), ce qui est équivalent à la valeur rapportée pour les IgG humaines qui est comprise entre 432 et 552 heures (en moyenne 480 heures). Cela est imputable à l'humanisation de la protéine.

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance systémique du daclizumab était influencée par le poids corporel total, l'âge, le sexe, la protéinurie et l'ethnie.

L'influence du poids corporel sur la clairance systémique justifie l'administration de Zenapax sur la base d'une dose exprimée en mg/kg et maintient l'exposition au médicament à l'intérieur d'un intervalle de  $\pm 30\%$  centré sur la référence d'exposition pour des groupes de patients avec une grande variété de caractéristiques démographiques. Aucune adaptation posologique fondée sur une autre covariable identifiée (genre, protéinurie, race et âge) n'est nécessaire pour les patients bénéficiant d'une allogreffe rénale.

Pédiatrie : Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été évaluées chez 61 enfants traités par une administration intraveineuse de 1 mg/kg de Zenapax tous les 14 jours avec un total de 5 administrations. Les concentrations plasmatiques maximales (concentration + écart-type) ont augmenté entre la première administration ( $16 \pm 12$  µg/ml) et la cinquième ( $21 \pm 14$  µg/ml). La concentration plasmatique moyenne résiduelle avant la cinquième administration était de  $5.0 \pm 2.7$  µg/ml. La sous-unité Tac du récepteur de l'IL-2 était saturée immédiatement après administration de la première dose de 1,0 mg/kg et le restait 3 mois au minimum. La saturation de la sous-unité Tac du récepteur de l'IL-2 était comparable à celle observée chez les adultes recevant le daclizumab à la même posologie.

Il n'existe pas d'interaction pharmacocinétique entre Zenapax et l'acide mycophénolique, le métabolite actif du mycophénolate mofétil (Cellcept).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Le daclizumab a été bien toléré après administration d'un bolus intraveineux unique ou de doses sous-cutanées uniques comprises entre 50 et 125 mg/kg chez la souris, le rat et le lapin, et après 28 jours d'administration quotidienne de 15 mg/kg chez le singe. Un des 18 singes traités a présenté une réaction anaphylactique au daclizumab. Des taux sériques notables de daclizumab se sont maintenus sauf pour les 2 singes qui ont développé des anticorps anti-daclizumab parmi les 18 traités. Il n'a été observé aucune réactivité croisée *in vitro* entre daclizumab et des échantillons cryopréservés d'origine humaine (28 organes), cela pour des concentrations atteignant 56 mg/ml, démontrant l'absence de liaison non spécifique. Le daclizumab n'a fait preuve d'aucune génotoxicité au cours de tests standards.

Une étude pré clinique de toxicité du daclizumab sur la reproduction réalisée chez des singes cynomolgus a montré une augmentation du risque d'avortement spontané par rapport au placebo. Cependant, les données faisaient état d'une variabilité inter-animale considérable et étaient comprise dans un intervalle connu pour ces espèces. Le taux d'avortements spontanés sur la totalité de la période gestationnelle était compris entre 20 % et 45 %. L'incidence des mort-nés, des césariennes et des accouchements par le siège était comparable entre le groupe contrôle et le groupe traité.

Dans la même étude pré clinique de toxicité du daclizumab sur la reproduction, on a montré la sécrétion de faibles doses de daclizumab dans le lait (0,17% à 0,28% des taux plasmatiques maternels) chez 4 des 7 singes cynomolgus allaitant et ayant reçu des doses 5 à 10 fois supérieures (10 mg/kg) aux doses usuelles chez l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Polysorbate 80  
Chlorure de sodium  
Dihydrogénophosphate de sodium anhydre  
Phosphate disodique anhydre  
Acide chlorhydrique concentré  
Hydroxyde de sodium  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Il n'a été observé aucune incompatibilité entre Zenapax et les poches à perfusion en chlorure de polyvinyle.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Une utilisation immédiate après dilution est recommandée. La stabilité physicochimique en conditions d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre + 2°C et + 8°C ou pendant 4 heures à + 25°C. Néanmoins, d'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. Le produit n'est pas destiné à être conservé après dilution à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

- Conserver les flacons au réfrigérateur (entre + 2°C et + 8°C).
- Ne pas congeler.
- A conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

5 ml en flacon (verre de type I). Conditionnement de un ou trois flacons.

Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Zenapax NE DOIT PAS être injecté directement. Le produit doit être dilué dans 50 ml de sérum physiologique à 0,9 % stérile avant d'être administré par voie intraveineuse aux patients. Pour effectuer le mélange, ne pas agiter la solution, mais retourner doucement la poche afin d'empêcher la formation de mousse. Beaucoup d'attention doit être portée à la stérilité de la solution préparée car le produit ne contient ni protecteur antimicrobien ni agent bactériostatique. Zenapax se présente sous la forme d'une solution incolore contenue dans un flacon à usage unique. Les substances médicamenteuses à usage parentéral doivent être visuellement vérifiées avant administration pour déceler la présence éventuelle de particules ou d'un changement de coloration. Une fois la perfusion préparée, elle doit être administrée immédiatement par voie intraveineuse. Si la dilution a été pratiquée dans des conditions

strictes d'asepsie, elle peut être conservée 24 heures au réfrigérateur entre + 2°C et + 8°C ou pendant 4 heures à + 25°C.

Aucun autre médicament ou produit ne doit être ajouté ou injecté simultanément dans la même tubulure.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/99/098/001 : 1 flacon  
EU/1/99/098/002 : 3 flacons

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 26 février 1999  
Date de renouvellement : 14 avril 2004

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTSE**
- B. CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE  
ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTSE**

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

**B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION  
IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2)

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET  
EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

- **AUTRES CONDITIONS**

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

**A. ETIQUETAGE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETUI**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Zenapax 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion  
Daclizumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Daclizumab\* .....5 mg par ml de solution

Un flacon de 5 ml contient 25 mg de daclizumab\* (5 mg/ml).

\*anticorps anti-Tac recombinant humanisé de type IgG1 produit par la technologie de l'ADN recombinant sur lignée cellulaire NSO de myélome murin utilisant le système d'expression NS\_GSO (de la glutamine synthétase (GS)).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Polysorbate 80, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium anhydre, phosphate disodique anhydre, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium et eau pour préparation injectable.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 flacon de 5 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse pour perfusion après dilution  
Lire attentivement la notice avant toute utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

A conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/99/098/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETUI**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Zenapax 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion  
Daclizumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Daclizumab\* .....5 mg par ml de solution

Un flacon de 5 ml contient 25 mg de daclizumab\* (5 mg/ml).

\*anticorps anti-Tac recombinant humanisé de type IgG1 produit par la technologie de l'ADN recombinant sur lignée cellulaire NSO de myélome murin utilisant le système d'expression NS\_GSO (de la glutamine synthétase (GS)).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Polysorbate 80, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium anhydre, phosphate disodique anhydre, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium et eau pour préparation injectable.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

3 flacons de 5 ml chacun

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse pour perfusion après dilution  
Lire attentivement la notice avant toute utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)  
Ne pas congeler  
A conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/99/098/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Zenapax 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion  
Daclizumab

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après dilution  
Lire attentivement la notice avant toute utilisation

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

5 ml

**6. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Zenapax 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion  
Daclizumab

### **Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

### **Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que Zenapax et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Zenapax
3. Comment utiliser Zenapax
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zenapax
6. Informations supplémentaires

## **1. QU'EST-CE QUE ZENAPAX ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

Le daclizumab appartient à une famille de médicaments appelés immunosuppresseurs. Ces médicaments sont destinés à supprimer la réaction naturelle de votre organisme de rejet de l'organe qui vous a été greffé.

Le daclizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technologie de l'ADN recombinant sur lignée cellulaire NSO de myélome murin utilisant le système d'expression NS\_GSO (de la glutamine synthétase (GS)). Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui, dans l'organisme, reconnaissent et se fixent spécifiquement sur d'autres protéines particulières appelées antigènes. Le daclizumab se fixe sur un antigène présent à la surface de globules blancs spécifiques nommés lymphocytes T. Ce faisant, le médicament inhibe la réaction immunitaire naturelle de l'organisme qui, sans cela, pourrait causer le rejet du greffon.

Zenapax sert à empêcher votre organisme de rejeter un rein greffé. Ce médicament est utilisé en association avec d'autres thérapeutiques immunosuppresseives, dont la ciclosporine et les corticoïdes.

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER ZENAPAX.**

### **N'utilisez jamais Zenapax**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au daclizumab ou à l'un des autres composants de Zenapax.
- Si vous allaitez.

Veillez lire ci-dessous le paragraphe concernant l'allaitement.

### **Faites attention avec Zenapax**

- si vous avez déjà présenté une réaction allergique à d'autres médicaments immunosuppresseurs destinés à supprimer les mécanismes de défense naturels de l'organisme ;

La prise de médicaments visant à supprimer les mécanismes de défense naturels de l'organisme peut accroître le risque de développement de tumeurs ou d'infections. Zenapax n'augmente pas ce risque lorsqu'il est utilisé en association à d'autres médicaments immunosuppresseurs dont la ciclosporine et les corticostéroïdes.

Des réactions allergiques graves sont susceptibles de survenir après administration de protéines. Des réactions allergiques après perfusion de Zenapax ont rarement été rapportées. Dans l'éventualité où une réaction allergique apparaîtrait, votre médecin vous traitera de manière appropriée.

#### **Utilisation d'autres médicaments**

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance. Cela est extrêmement important car le fait de prendre plus d'un médicament à la fois peut accroître ou diminuer l'effet des tous les traitements que vous suivez. C'est pourquoi Zenapax ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments sans l'autorisation de votre médecin.

#### **Grossesse et allaitement**

Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous allaitez.

Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous êtes enceinte à moins que votre médecin décide que cela est nécessaire pour vous.

Zenapax peut nuire à l'enfant que vous portez ou que vous allaitez. Informez sans attendre votre médecin si vous êtes enceinte, si vous allaitez, si vous tombez enceinte ou prévoyez de fonder une famille dans un futur proche.

Votre médecin doit vous informer sur l'utilisation d'une contraception avant de commencer le traitement par Zenapax, pendant toute la durée de ce traitement et durant les 4 mois suivant l'administration de la dernière dose de Zenapax.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il n'existe aucune donnée indiquant que Zenapax peut altérer votre capacité à conduire ou utiliser des machines.

### **3. COMMENT UTILISER ZENAPAX**

Zenapax ne doit **pas** être injecté par voie intraveineuse directe. Il doit être dilué dans 50 ml d'une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% avant administration au patient.

Un professionnel de la santé vous donnera la dose qui convient (normalement 1 mg par kg de poids corporel) sous forme d'une perfusion d'une durée de 15 minutes. La dose initiale de Zenapax est administrée dans les 24 heures qui précèdent la transplantation. Quatre doses consécutives vous seront administrées, un intervalle de 14 jours étant observé entre chaque dose. Au total, vous devez recevoir 5 doses de Zenapax correspondant à un cycle complet de traitement. Un cycle de traitement dure habituellement 8 semaines.

Les doses complémentaires pourront vous être administrées un jour avant ou après la date prévue.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, Zenapax est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Contactez immédiatement votre médecin si vous notez un des effets indésirables suivants : toux et essoufflement, y compris au repos, vomissements, confusion ou diminution anormale de la quantité d'urine. Ces effets indésirables peuvent apparaître lors de l'utilisation de Zenapax. Ces effets indésirables peuvent être graves et demander une prise en charge médicale urgente.

Les effets indésirables très fréquents (apparaissant chez plus d'un patient sur 10) sont :

- troubles du sommeil
- tremblements
- maux de tête
- augmentation de la pression artérielle (hypertension)
- difficultés respiratoires
- constipation, diarrhées, vomissement, nausées et brûlures d'estomac
- douleurs dans les articulations et les muscles
- excès de fluide dans le corps (œdème), gonflement des bras et des jambes (œdème périphérique)
- difficultés de cicatrisation

Les effets indésirables fréquents (chez 1 à 10 patients sur 100) sont : inflammation de l'arrière de la gorge (angine), écoulement nasal (rhinite), diabète sucré, augmentation du glucose sanguin (hyperglycémie), excès de fluide dans le corps, déshydratation, anxiété, dépression, vertiges, sensation de piqûre, vision floue, accélération du rythme cardiaque (tachycardie), saignements (hémorragie), caillots sanguins (thrombose), pression artérielle faible (hypotension), accumulation de liquide lymphatique dans une partie du corps (lymphocèle), essoufflement sévère, y compris au cours du repos nocturne (œdème pulmonaire), liquide dans les poumons (pleurésie), poumon collabé (atélectasie), manque d'oxygène (hypoxie), congestion, toux, respiration bruyante ou anormale incluant un râle crépitant, ballonnements, douleurs à l'estomac ou inconfort, flatulence, hémorroïdes, prurit, démangeaisons, acné, sueurs nocturnes, augmentation de la sudation, croissance excessive des poils (hirsutisme), douleurs dorsales, crampes dans les muscles, en particulier dans les jambes, douleurs dans les articulations (arthralgie), douleurs dans les muscles (myalgie), douleur dans la poitrine, douleur en général, fatigue, irritation cutanée au site d'injection, fièvre, frissons, épuisement, douleur dans les reins et modifications ou douleur à la miction (hydronéphrose), présence de sang dans l'urine, douleur à la miction (dysurie), réduction du volume d'urine (oligurie), douleur post opératoire.

Rarement, des cas de réactions allergiques (hypersensibilité) à Zenapax peuvent survenir.

Certains effets indésirables risquent d'arriver plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes, ils comprennent : diarrhées, douleur post opératoire, fièvre, vomissements, augmentation de la pression artérielle, démangeaisons, infections du nez et de la gorge et infections urinaires.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## **5 COMMENT CONSERVER ZENAPAX**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et + 8°C).

A conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière.

Ne pas congeler.

Ne pas utiliser Zenapax après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette du flacon après l'abréviation EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient Zenapax

- La substance active est le daclizumab.
- Les autres composants sont : polysorbate 80, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium anhydre, phosphate disodique anhydre, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique concentré et eau pour préparation injectable.

### A quoi ressemble Zenapax et contenu de l'emballage extérieur

Zenapax 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion est un liquide limpide à légèrement opalescent, incolore à jaunâtre. Il est présenté en flacons contenant 5 ml de solution. Un flacon de 5 ml de la solution à diluer pour perfusion contient 25 mg de daclizumab.

Zenapax est disponible en conditionnements de 1 ou 3 flacons.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

#### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume Uni

#### Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

#### 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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 112 401

**Ελλάδα**

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

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 525 331

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.eu.int/>