

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zenapax 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Daclizumab*5 mg por 1 ml de perfusão

Um frasco para injectáveis de 5 ml contém 25 mg de daclizumab* (5 mg/ml).

* Anticorpo anti-Tac IgG1 humanizado, recombinante, produzido a partir de uma linhagem de células de mieloma murino NSO utilizando um sistema de expressão (NS_GSO) de glutamina sintetase (GS) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes:

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Líquido transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zenapax está indicado na profilaxia da rejeição aguda do órgão, em doentes submetidos a transplante renal *de novo*. Zenapax é utilizado concomitantemente com um regime imunossupressor que inclui ciclosporina e corticosteróides em doentes que não se encontrem hiperimunizados.

4.2 Posologia e modo de administração

Zenapax deverá ser prescrito apenas por médicos com experiência de utilização de terapêuticas imunossupressoras após transplante de órgãos.

A dose recomendada de Zenapax nos doentes adultos e pediátricos é de 1 mg/kg. O volume de Zenapax que contém a dose apropriada, é adicionado a 50 ml de solução salina a 0,9% estéril, sendo administrado por via intravenosa durante um período de 15 minutos. A administração pode ser feita numa veia periférica ou numa veia central.

A 1ª dose de Zenapax deve ser administrada nas 24 horas que antecedem o transplante. A dose seguinte, e cada uma das doses subsequentes, deve ser administrada com intervalos de catorze dias, num total de cinco doses.

Idosos

A experiência de administração de Zenapax em doentes idosos (com idade superior a 65 anos) é limitada, devido ao número reduzido de doentes idosos submetidos a transplante renal. No entanto, não existem indícios de que os doentes idosos necessitem uma posologia diferente da dos doentes mais jovens.

Doentes com insuficiência renal grave

Não é necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência renal grave.

Doentes com insuficiência hepática grave

Não existem dados disponíveis relativamente à utilização em doentes com insuficiência hepática grave.

As instruções para a preparação da perfusão de Zenapax encontram-se descritas na secção 6.6.

4.3 Contra-indicações

Zenapax está contra-indicado em doentes com hipersensibilidade conhecida ao daclizumab ou a qualquer um dos excipientes deste medicamento (ver secção 6.1).

Zenapax está contra-indicado durante o aleitamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não existe experiência da utilização de Zenapax em doentes hiperimunizados.

Podem ocorrer reacções anafilácticas após a administração de proteínas. Raramente, foram reportadas reacções de hipersensibilidade graves e agudas (início em 24 horas) quer após a primeira utilização, quer nas utilizações subsequentes de Zenapax. As manifestações clínicas destas reacções incluem hipotensão, taquicardia, hipoxia, dispneia, sibilos, edema laríngeo, edema pulmonar, rubor, diaforese, aumento de temperatura, rash e prurido. Os medicamentos destinados ao tratamento de reacções graves de hipersensibilidade devem estar disponíveis para utilização imediata.

Os doentes a fazerem terapêutica imunossupressora após o transplante, apresentam um risco aumentado de desenvolver doenças linfoproliferativas (DLP) e infecções oportunistas. Apesar de Zenapax ser um fármaco imunossupressor, até à data, não se observou aumento da incidência de DLP nem de infecções oportunistas em doentes tratados com Zenapax.

Não existe experiência de exposição de indivíduos transplantados a um segundo tratamento ou a ciclos subsequentes de tratamento com Zenapax.

Num ensaio clínico controlado e com distribuição aleatória, realizado em indivíduos submetidos a transplante cardíaco, que comparou Zenapax com placebo, cada um deles em associação com micofenolato mofetil (CellCept 1,5 g administrado duas vezes por dia), ciclosporina e corticosteróides, verificou-se um maior número de mortes associadas a infecção entre os doentes tratados com Zenapax. Um ano após o transplante, 14 de 216 doentes (6,5%) tratados com Zenapax e 4 de 207 (1,9%) doentes tratados com placebo morreram devido a infecção, uma diferença de 4,6% (IC 95%: 0,3%, 8,8%). Destes 14 doentes tratados com Zenapax, 4 morreram mais de 90 dias depois de terem recebido a última dose de Zenapax, tornando improvável que este tenha tido influência na morte associada a infecção. Globalmente, a utilização de terapêutica com anticorpos policlonais anti-linfocitários (OKT3, ATG, ATGAM) foi idêntica nos doentes tratados com Zenapax e nos doentes tratados com placebo, 18,5% e 17,9% respectivamente. No entanto, dos 40 doentes tratados com Zenapax e terapêutica anti-linfocitária, 8 (20,0%) morreram, tendo ocorrido duas mortes (5,4%) entre os 37 doentes tratados com placebo e com terapêutica anti-linfocitária. A administração concomitante de Zenapax e outra terapêutica com anticorpos anti-linfocitários, no contexto de uma imunossupressão intensiva com ciclosporina, micofenolato mofetil e corticosteróides pode ser um factor desencadeante de infecção fatal.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Uma vez que Zenapax é uma imunoglobulina, não são esperadas interacções metabólicas do tipo fármaco-fármaco.

Em ensaios clínicos, foram administrados com Zenapax, sem que tenha ocorrido interação, os seguintes fármacos utilizados na terapêutica do transplante: ciclosporina, micofenolato mofetil, ganciclovir, aciclovir, tacrolimus, azatioprina, imunoglobulina antitimócito, muromonab-CD3 (OKT3) e corticosteróides.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de daclizumab em mulheres grávidas. Um estudo no macaco cynomolgus não revelou a existência de efeitos teratogênicos mas revelou um aumento da perda pré-natal precoce que se mantém dentro da taxa de aborto espontâneo histórica (ver secção 5.3). Desconhece-se a relevância clínica destes resultados.

Zenapax não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

As mulheres que possam vir a engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Zenapax e continuar a utilização do mesmo durante um período adicional de 4 meses após a última administração de Zenapax.

Aleitamento

O daclizumab é excretado no leite do macaco cynomolgus (ver secção 5.3). Desconhece-se se o Zenapax é excretado no leite humano. No entanto, devido ao potencial efeito nefasto no recém-nascido, o aleitamento está contra-indicado durante o tratamento e até 4 meses depois da administração da última dose de Zenapax.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Zenapax sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Estudou-se o perfil de segurança de Zenapax, em comparação com placebo, em doentes a receber concomitantemente esquemas terapêuticos imunossupressores contendo ciclosporina e corticosteróides apenas, em associação com azatioprina ou em associação com micofenolato mofetil. Os dados dos quatro estudos (O14392, O14393, O14874 e O15301) mostraram que a incidência e o tipo de acontecimentos adversos foram semelhantes nos doentes tratados com placebo e nos doentes tratados com Zenapax. Foram relatados efeitos adversos em 95% dos doentes tratados com placebo e em 96% dos doentes tratados com daclizumab. Foram relatados acontecimentos adversos graves em 44,4% dos doentes do grupo tratado com placebo e em 39,9% dos doentes do grupo tratado com Zenapax.

Encontram-se apresentados a seguir, os acontecimentos adversos que ocorreram com uma frequência $\geq 2\%$ nos doentes em qualquer dos grupos, durante os primeiros 3 meses pós-transplante.

Dentro de cada classe de sistema de órgãos, os efeitos indesejáveis são apresentados por frequência, utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Acontecimento adverso	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
Infecções e infestações	Frequentes	Faringite	2,4	3,8
		Rinite	3,0	3,1
Doenças do metabolismo e da	Frequentes	Diabetes mellitus	3,3	4,8
		Sobrecarga de líquidos	3,3	5,8

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Acontecimento adverso	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293		
nutrição		Desidratação	3,0	3,1		
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Insónia	12,5	13,7		
	Frequentes	Depressão	3,3	2,0		
		Ansiedade	2,1	5,5		
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Tremor	19,3	15,7		
		Cefaleias	15,5	14,7		
	Frequentes	Tonturas	5,1	4,4		
		Parestesia	3,6	0,9		
Afecções oculares	Frequentes	Vista turva	2,7	4,4		
Cardiopatias	Frequentes	Taquicardia	6,5	6,8		
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipertensão (incl. agravamento)	32,1	27,7		
	Frequentes	Hipotensão	8,6	10,2		
		Hemorragia	7,4	10,6		
		Linfocele	7,4	6,5		
		Trombose	5,4	4,4		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Dispneia	11,9	15,4		
	Frequentes	Edema pulmonar	6,3	4,4		
		Derrame pleural	2,1	1,4		
		Atelectasia	3,3	3,8		
		Hipóxia	2,7	3,1		
		Congestão das vias respiratórias	3,3	3,8		
		Ralas	3,3	1,4		
		Tosse	5,1	4,8		
		Sons respiratórios anormais	2,7	1,7		
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Obstipação	34,8	37,9		
		Diarreia	15,2	16,4		
		Vómitos	14,9	14,3		
		Náuseas	27,4	25,9		
		Dispepsia (incl. pirose)	15,1	14,7		
	Frequentes	Distensão abdominal	5,7	4,4		
		Gastrite	2,4	0,7		
		Dor abdominal	9,8	13,0		
		Dor abdominal superior (dor epigástrica)	5,4	3,8		
		Hemorróidas	2,1	0,7		
		Flatulência	3,9	4,1		
		Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea	3,3	4,4
				Acne	8,9	7,2
Prurido	3,9			5,8		
Suores nocturnos	2,1			2,0		
Hiperhidrose	2,1			1,7		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética	12,3	12,5		
	Frequentes	Dorsalgia	6,5	8,2		
		Espasmos musculares	2,4	1,4		
		Artralgia	2,7	2,7		
		Mialgia	2,1	1,0		

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Acontecimento adverso	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Edema	15,8	18,4
		Edema periférico	28,0	30,0
		Dificuldade de cicatrização (sem infecção)	12,2	10,2
	Frequentes	Dor torácica	8,6	8,9
		Dor	7,1	8,2
		Fadiga	7,4	9,6
		Reacção no local da aplicação	4,8	5,1
		Pirexia	5,4	10,2
		Astenia	3,3	2,7
		Arrepios	3,0	5,1
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Insuficiência renal	3,6	3,3
		Necrose tubular renal	7,4	6,8
		Hidronefrose	2,1	4,4
		Doença renal (lesão)	4,5	7,8
		Hemorragia do tracto urinário	2,1	3,4
		Retenção urinária	2,1	3,1
		Anomalia do tracto urinário	2,7	2,4
		Oligúria	9,5	10,6
		Disúria	6,0	12,3
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Dor pós-traumática	20,8	20,1

Incidência de doenças malignas: Três anos após o tratamento, a incidência de doenças malignas foi de 7,8% no grupo placebo em comparação com 6,4% no grupo tratado com Zenapax. A adição de Zenapax não aumentou o número de linfomas após o transplante que ocorreram com uma frequência de 1,5% no grupo tratado com placebo e de 0,7% no grupo tratado com Zenapax.

Hiperglicemia: Não foram observadas diferenças anómalas nos resultados dos testes laboratoriais hematológicos e químicos entre o grupo tratado com placebo e o grupo tratado com Zenapax com excepção da glicemia em jejum. A glicemia em jejum foi determinada num número reduzido de doentes tratados com placebo e com Zenapax. Um total de 16% (10 em 64 doentes) dos doentes tratados com placebo e 32% (28 em 88 doentes) dos doentes tratados com Zenapax apresentavam valores elevados da glicemia em jejum. A maioria destes valores elevados ocorreram no primeiro dia após o transplante quando os doentes receberam elevadas doses de corticosteróides ou em doentes com diabetes.

Foi relatada a ocorrência de morte, durante os primeiros 6 meses após o transplante, em 3,4% do grupo tratado com placebo e em 0,6% do grupo tratado com Zenapax. A mortalidade, aos 12 meses, foi de 4,4% no grupo tratado com placebo e de 1,5% no grupo tratado com Zenapax.

Foi relatada a ocorrência de episódios infecciosos, incluindo infecções virais, infecções fúngicas, bacteremia e septicemia, e pneumonia, em 72% dos doentes tratados com placebo e em 68% dos doentes tratados com Zenapax. O tipo de infecções relatadas foi semelhante nos grupos tratados com Zenapax e nos grupos tratados com placebo. Em 16% dos doentes do grupo placebo e em 13% dos doentes do grupo Zenapax, foi relatada a ocorrência de infecção por citomegalovirus.

Raramente, foram relatados casos de reacção de hipersensibilidade grave após a administração de Zenapax (ver secção 4.4).

Doentes pediátricos: O perfil de segurança da utilização de Zenapax em doentes pediátricos mostrou ser comparável ao observado em doentes adultos. No entanto, os eventos adversos seguintes ocorreram mais frequentemente nos doentes pediátricos: diarreia (41%), dor no pós-operatório (38%), febre (33%), vômitos (33%), hipertensão (28%), prurido (21%) e infecções do tracto respiratório superior (20%) e do tracto urinário (18%).

4.9 Sobredosagem

A dose máxima tolerada não foi determinada em doentes e não foi possível obtê-la em animais que receberam Zenapax. Administrou-se uma dose de 1,5 mg/kg a indivíduos submetidos a transplante da medula óssea sem que tenham ocorrido quaisquer efeitos adversos associados. Num estudo de toxicidade por dose única, administrou-se uma dose de 125 mg/kg, por via intravenosa, no ratinho, não se tendo registado indícios de toxicidade.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos imunossuppressores selectivos
Código ATC: L04A A08

Farmacologia Clínica

Zenapax contém daclizumab, um anticorpo anti-Tac IgG1 humanizado, recombinante, que actua como antagonista do receptor da interleucina 2 (IL-2). O daclizumab liga-se, com grande especificidade, às sub-unidades alfa ou Tac do complexo receptor IL-2 com elevada afinidade (expresso nas células T activadas), inibindo a ligação e a actividade biológica da IL-2. A administração de Zenapax inibe a activação dos linfócitos mediada pela IL-2, uma etapa fundamental na resposta imunitária da célula, envolvida na rejeição do transplante. O daclizumab satura o receptor Tac durante cerca de 90 dias, com o regime posológico recomendado para a maioria dos doentes. Desenvolveram-se anticorpos anti-daclizumab em cerca de 9% dos doentes tratados com Zenapax, no decurso dos ensaios clínicos, embora pareça que tal não afecte a eficácia, a segurança, os níveis séricos do daclizumab nem qualquer outro dos parâmetros clinicamente relevantes investigados.

Não foram observadas, por análise de fluorescência de células marcadas (FACS), alterações relevantes do número de linfócitos circulantes nem dos fenótipos celulares, para além da diminuição transitória esperada das células Tac+.

Terapêutica combinada em indivíduos submetidos a transplante renal alogénico

Em ensaios de Fase III, Zenapax foi adicionado a um regime imunossupressor standard, com ciclosporina (5 mg/kg), esteróides (prednisona ou metilprednisolona), com ou sem adição de azatioprina (4 mg/kg).

Ambos os ensaios demonstraram uma superioridade estatisticamente significativa comparativamente com placebo, na redução da taxa de rejeição aguda, confirmada por biópsia, do transplante renal alogénico, seis meses após o transplante. Um ano após o transplante, a análise da totalidade dos dados disponíveis mostrou que a diferença na taxa de rejeição aguda (43% comparativamente com 28%) confirmada por biópsia, se manteve estatisticamente significativa. Após 3 anos, as taxas de sobrevivência do enxerto foram significativamente superiores nos doentes que não apresentaram rejeição aguda (n=345) no primeiro ano após o transplante, quando comparadas com as dos doentes em que ocorreu rejeição aguda durante o primeiro ano (n=190), independentemente do tratamento. A sobrevivência do enxerto após 3 anos, não foi significativamente diferente entre o placebo e o daclizumab no ensaio com regime imunossupressor triplo (83% vs 84%) ou no ensaio com regime imunossupressor duplo (78% vs 82%). No ensaio com regime imunossupressor duplo a sobrevivência dos doentes, após três anos foi significativamente diferente entre o placebo e o daclizumab (88% vs 96%; p = 0.017), mas isso não se verificou no ensaio com regime imunossupressor triplo (94% vs 92%).

Três anos após o transplante, a função renal, avaliada pela creatinina sérica e pela taxa de filtração glomerular (TFG), foi idêntica em ambos os grupos.

Três anos após o transplante, o efeito benéfico da profilaxia com Zenapax sobre a incidência da rejeição aguda após transplante renal não foi associada a sequelas clínicas adversas, incluindo o desenvolvimento de doença linfoproliferativa pós transplante (DLPT).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos ensaios clínicos envolvendo doentes com transplante renal, tratados com 1 mg/kg de Zenapax, de 14 em 14 dias, num total de 5 doses, a média das concentrações séricas máximas (média \pm desvio padrão) variou entre a primeira dose (21 ± 14 $\mu\text{g/ml}$) e a quinta dose (32 ± 22 $\mu\text{g/ml}$). A média \pm desvio padrão da concentração sérica mínima, antes da administração da quinta dose, foi de $7,6 \pm 4,0$ $\mu\text{g/ml}$. São necessários níveis séricos de 0,5 a 0,9 $\mu\text{g/ml}$ para saturar o receptor da IL-2 e níveis de 5-10 $\mu\text{g/ml}$ para inibir a actividade biológica mediada pela IL-2. O regime recomendado de daclizumab manterá as concentrações séricas num nível suficiente para saturar os receptores alfa da IL-2R, nos linfócitos T activados, durante mais de 90 dias após o transplante, na maioria dos doentes. Estes primeiros três meses são os mais críticos do período pós-transplante.

A semi-vida de eliminação terminal calculada para o daclizumab variou entre 270 e 919 horas (em média, 480 horas) nos doentes com transplante renal e é equivalente à observada para a IgG humana, que variou entre 432 - 552 horas (em média, 480 horas), o que é atribuível à humanização da proteína.

A análise da farmacocinética populacional demonstrou que a depuração sistémica do daclizumab era influenciada pelo peso corporal total, idade, sexo, proteinúria e pela raça.

A influência do peso corporal na depuração sistémica, sustenta o facto da administração de Zenapax ser feita com base em mg/kg de peso, mantendo a exposição ao fármaco num nível até 30% da exposição obtida com a dose de referência, em grupos de doentes com características demográficas muito variadas. Nos doentes com transplantes renais alogénicos, não são necessários ajustes de dose baseados noutras co-variáveis identificadas (sexo, proteinúria, raça e idade).

Doentes pediátricos: As propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas foram avaliadas em 61 doentes pediátricos tratados com uma dose de 1 mg/kg de Zenapax, por via intravenosa, de 14 em 14 dias, num total de 5 doses. Os valores da concentração plasmática máxima (máxima + desvio padrão) aumentaram entre a primeira dose (16 ± 12 $\mu\text{g/ml}$) e a quinta dose (21 ± 14 $\mu\text{g/ml}$). O valor médio das concentrações plasmáticas no vale, antes da quinta dose, era de $5,0 \pm 2,7$ $\mu\text{g/ml}$. A sub-unidade Tac do receptor da IL-2 foi saturada imediatamente após a primeira dose de 1,0 mg/kg de daclizumab, tendo permanecido saturada durante pelo menos os primeiros três meses que se seguiram ao transplante. A saturação da sub-unidade Tac do receptor da IL-2 foi semelhante à observada em doentes adultos em tratamento com o mesmo regime posológico.

Não existe qualquer interacção farmacocinética entre Zenapax e o ácido micofenólico, o metabolito activo do micofenolato mofetil (CellCept).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Daclizumab foi bem tolerado após a administração de doses únicas em bólus intravenoso ou após administração de doses subcutâneas que variaram entre 50 e 125 mg/kg, no ratinho, no rato e no coelho e após 28 dias de administração de 15 mg/kg no macaco. Um dos 18 macacos apresentou uma reacção anafiláctica ao daclizumab. Mantiveram-se níveis séricos apreciáveis de daclizumab, excepto em 2 dos 18 macacos que desenvolveram anticorpos anti-daclizumab. Não se observou reactividade cruzada *in vitro* entre o daclizumab e cortes congelados provenientes de 28 órgãos humanos, para concentrações até 56 mg/ml, o que demonstra a ausência de ligação não específica. Daclizumab não revelou genotoxicidade nos testes habituais.

Um estudo não-clínico de toxicidade reprodutiva, no macaco cynomolgus, com daclizumab revelou um risco aumentado de perda pré-natal precoce, comparativamente com placebo. No entanto, os dados revelaram variações consideráveis inter-animal e encontram-se dentro dos intervalos de controlo histórico para estas espécies. As perdas pré-natal globais para a totalidade do período gestacional variaram de 20% a 45%. A incidência de nados-mortos, cesariana e parto com apresentação de nádegas foram comparáveis entre os grupos de tratamento e de controlo.

No mesmo estudo não-clínico de toxicidade reprodutiva com o daclizumab, quatro de sete macacos cynomolgus lactantes, aos quais foi administrada uma dose 5-10 vezes múltipla (10 mg/kg) da dose normal humana, secretaram níveis muito baixos de daclizumab (0,17-0,28% dos níveis séricos maternos) no leite mamário.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Polissorbato 80
Cloreto de sódio
Dihidrogenofosfato de sódio, anidro
Fosfato dissódico, anidro
Ácido clorídrico, concentrado
Hidróxido de sódio
Água para injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Não se observou incompatibilidade entre Zenapax e os sacos de cloreto de polivinilo nem entre o Zenapax e os sistemas de perfusão.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após diluição é recomendada a utilização imediata. Durante a utilização, foi demonstrada estabilidade química e física durante 24 horas a 2 °C – 8 °C ou durante 4 horas a 25°C. No entanto, do ponto de vista microbiológico, o produto diluído deve ser utilizado imediatamente. O produto não deve ser guardado após a diluição, excepto se esta ocorrer em condições de assepsia, controladas e validadas. Se o produto após diluição não for utilizado imediatamente, o período de tempo e as condições de armazenamento até à sua utilização, são da inteira responsabilidade do utilizador

6.4 Precauções especiais de conservação

- Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
- Não congelar.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis com 5 ml (vidro tipo I). Embalagens com 1 ou 3 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Instruções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Instruções de utilização e manipulação

Zenapax NÃO se destina a ser injectado directamente. Zenapax deve ser diluído em 50 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% estéril, antes de ser administrado aos doentes por via intravenosa. Não deve agitar a solução para a misturar, mas sim inverter cuidadosamente o saco, a fim de evitar a formação de espuma. Deve ter cuidado para garantir a esterilidade da solução preparada, dado que o medicamento não contém nenhum conservante antimicrobiano nem agentes bacteriostáticos. Zenapax é uma solução incolor que se apresenta em frascos para injectáveis destinados a uma única utilização. Os medicamentos destinados a administração parentérica devem ser cuidadosamente observados antes da sua administração, relativamente à existência de eventuais partículas em suspensão ou de coloração. A solução de perfusão deve ser administrada, imediatamente após a sua preparação, por via intravenosa. Se a diluição decorrer em condições de assepsia, a solução pode ser guardada durante 24 horas, se for mantida a temperatura entre os 2 °C - 8 °C ou durante 4 horas a 25 °C.

Não se devem adicionar nem administrar, simultaneamente, pela mesma linha de perfusão, outros medicamentos/substâncias.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/098/001 (embalagem de 1 frascos para injectáveis)
EU/1/99/098/002 (embalagem de 3 frascos para injectáveis)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 Fevereiro 1999
Data da renovação: 14 Abril 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância activa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver anexo I: resumo das características do medicamento, secção 4.2)

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES EM RELAÇÃO À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zenapax 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Daclizumab

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

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

Um frasco para injectáveis de 5 ml contém 25 mg de daclizumab* (5 mg/ml).

* Anticorpo anti-Tac IgG1 humanizado, recombinante, produzido a partir de uma linhagem de células de mieloma murino NSO utilizando um sistema de expressão (NS_GSO) de glutamina sintetase (GS) por tecnologia de ADN recombinante.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Polissorbato 80, cloreto de sódio, dihidrogenofosfato de sódio anidro, fosfato dissódico anidro, ácido clorídrico concentrado, hidróxido de sódio, água para injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injectáveis de 5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, para perfusão após diluição
Consultar o Folheto Informativo

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)
Não congelar
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/098/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Zenapax 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Daclizumab

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

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

Um frasco para injectáveis de 5 ml contém 25 mg de daclizumab* (5 mg/ml).

* Anticorpo anti-Tac IgG1 humanizado, recombinante, produzido a partir de uma linhagem de células de mieloma murino NSO utilizando um sistema de expressão (NS_GSO) de glutamina sintetase (GS) por tecnologia de ADN recombinante.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Polissorbato 80, cloreto de sódio, dihidrogenofosfato de sódio anidro, fosfato dissódico anidro, ácido clorídrico concentrado, hidróxido de sódio, água para injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

3 frascos para injectáveis de 5 ml cada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, para perfusão após diluição
Antes de utilizar leia o Folheto Informativo

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)
Não congelar
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/098/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Zenapax 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Daclizumab

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após diluição
Consultar o Folheto Informativo

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Zenapax 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Daclizumab

Leia atentamente este folheto antes de utilizar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Zenapax e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Zenapax
3. Como utilizar Zenapax
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zenapax
6. Outras informações

1. O QUE É ZENAPAX E PARA QUE É UTILIZADO

O daclizumab pertence a um grupo de medicamentos designados por imunossuppressores. Estes medicamentos ajudam a suprimir o mecanismo natural de defesa do organismo que tende a rejeitar o órgão transplantado.

O daclizumab é um anticorpo monoclonal humanizado produzido a partir de uma linhagem de células de mieloma murino NSO utilizando um sistema de expressão (NS_GSO) de glutamina sintetase (GS) por tecnologia de ADN recombinante. Os anticorpos monoclonais são proteínas que reconhecem e se ligam a outras proteínas específicas, existentes no organismo, que se designam por antigénios. O daclizumab liga-se a um antigénio que se encontra na superfície de determinados glóbulos brancos, denominados linfócitos T. Esta actividade suprime a resposta imunológica natural do seu organismo que, de outro modo, poderia originar a rejeição do transplante.

Zenapax é utilizado para evitar que o seu organismo rejeite o rim transplantado. Zenapax é utilizado juntamente com outros fármacos imunossuppressores, incluindo a ciclosporina e corticosteróides.

2. ANTES DE UTILIZAR ZENAPAX

Não utilize Zenapax

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao daclizumab ou a qualquer outro componente de Zenapax
- se estiver a amamentar.

Por favor leia o ponto abaixo sobre aleitamento.

Tome especial cuidado com ZENAPAX

- se já teve uma reacção alérgica a outros medicamentos imunossuppressores, que ajudam a suprimir os mecanismos naturais de defesa do organismo

A terapêutica com medicamentos que ajudam a suprimir os mecanismos naturais de defesa do organismo pode aumentar o risco de desenvolvimento de doenças malignas ou de infecções. O

Zenapax não aumenta este risco, quando é utilizado juntamente com outros medicamentos imunossupressores, incluindo a ciclosporina e os corticosteróides.

Podem ocorrer reacções alérgicas graves após a administração de proteínas. Raramente foram reportadas reacções alérgicas após a perfusão intravenosa de Zenapax. No caso de desenvolver uma reacção alérgica, o seu médico irá tratá-lo com a medicação adequada.

Tomar outros medicamentos

Por favor informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente quaisquer outros medicamentos, incluindo os que obteve sem receita médica. Isto é extremamente importante uma vez que tomar mais do que um medicamento ao mesmo tempo pode aumentar ou diminuir o efeito dos medicamentos que estiver a tomar. Assim, o Zenapax não deve ser utilizado com outros medicamentos sem o consentimento do seu médico.

Gravidez e aleitamento

Não deve utilizar este medicamento se estiver a amamentar.

Não deve utilizar este medicamento se estiver grávida a menos que o seu médico decida que ele é necessário para si.

Zenapax pode causar danos no feto ou no bebé em amamentação. Informe o seu médico de imediato se estiver grávida, a amamentar, ficar grávida ou planear iniciar uma família num futuro próximo.

O seu médico deve aconselhá-la acerca da utilização de contracepção antes do início do tratamento com Zenapax, durante o tratamento com Zenapax e por um período adicional de 4 meses após a última dose de Zenapax.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não existem indícios que indiquem que o Zenapax tenha efeitos sobre a sua capacidade de conduzir um carro ou de operar máquinas.

3. COMO UTILIZAR ZENAPAX

Zenapax NÃO deve ser injectado directamente. Antes da administração ao doente, Zenapax deve ser diluído em 50 ml de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9%.

Um profissional de saúde dar-lhe-á uma dose adequada (habitualmente 1 mg/kg de peso corporal) sob a forma de uma perfusão intravenosa, durante 15 minutos. A primeira dose é administrada nas 24 horas que antecedem o transplante. Vai receber 4 doses subsequentes, com intervalos de 14 dias entre cada uma. No total, deverá receber 5 doses de Zenapax para completar um ciclo de tratamento. Um ciclo de tratamento dura habitualmente 8 semanas.

Pode receber as perfusões intravenosas posteriores ao transplante, no período compreendido entre o dia anterior e o dia seguinte ao dia previsto para a sua administração.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, Zenapax pode causar efeitos secundários em algumas pessoas.

Informe o seu médico imediatamente se detectar a ocorrência de qualquer dos seguintes efeitos secundários: tosse e dificuldade em respirar, incluindo quando se deita, vômitos, confusão e urinar

menos que o normal. Estes efeitos secundários podem ocorrer quando utilizar Zenapax. Estes efeitos secundários podem ser graves e pode necessitar de assistência médica urgente.

Os efeitos secundários muito frequentes (que ocorrem em 1 ou mais doentes em cada 10) são:

- dificuldade em dormir
- tremer (tremor)
- dor de cabeça
- tensão arterial alta (hipertensão)
- dificuldade em respirar
- prisão de ventre; diarreia; vômitos; náuseas ou azia
- dor nas articulações e nos músculos
- excesso de líquido no corpo (edema); inchaço das pernas e dos braços (edema periférico)
- problemas com a cicatrização de feridas

Os efeitos secundários frequentes (que ocorrem entre 1 e 10 doentes em cada 100) são inflamação da garganta (faringite); corrimento nasal (rinite); diabetes mellitus; açúcar elevado no sangue (hiperglicemia); sobrecarga de líquidos; desidratação; ansiedade; depressão; tonturas; sensação de formigamento; vista turva; batimento cardíaco acelerado (taquicardia); perda de sangue (hemorragia); coágulos no sangue (trombose); tensão arterial baixa (hipotensão); acumulação de líquido linfático numa parte do corpo (linfocel); grave dificuldade respiratória, incluindo quando estiver deitado à noite (edema pulmonar); líquido nos pulmões (derrame pleural); colapso dos pulmões (atelectasia); falta de oxigénio no corpo (hipoxia); congestão; tosse; sons respiratórios barulhentos ou anormais, incluindo sons respiratórios com estalidos; enfartamento no estômago; dor ou desconforto no estômago; flatulência; hemorróidas; irritação da pele; comichão na pele; acne; suores nocturnos; aumento da produção de suor; crescimento excessivo de pêlos (hirsutismo); dores nas costas; câibras musculares, particularmente nas pernas; dores nas articulações (artralgia); dores nos músculos (mialgia); dor no peito; dor geral; cansaço; irritação da pele no local da injeção; febre; arrepios; fraqueza geral; dores nos rins e alterações ou dificuldade na passagem da urina (hidronefrose); sangue na urina; dor ao urinar (disúria); diminuição da quantidade de urina (oligúria); dor após cirurgia.

Podem ocorrer, raramente, reacções alérgicas (hipersensibilidade) com Zenapax.

Alguns efeitos secundários têm uma maior probabilidade de ocorrência nas crianças que nos adultos, incluindo diarreia, dor após a cirurgia, febre, vômitos, tensão arterial alta, comichão na pele, infecções no nariz e garganta e infecções na urina.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR ZENAPAX

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não congelar.

Não utilize Zenapax após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco, a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Zenapax

- A substância activa é o daclizumab.
- Os outros componentes são polissorbato 80, cloreto de sódio, dihidrogenofosfato de sódio anidro, fosfato dissódico anidro, ácido clorídrico concentrado, hidróxido de sódio, água para injectáveis.

Qual o aspecto de Zenapax e conteúdo da embalagem

Zenapax 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão é um líquido transparente, incolor a ligeiramente amarelado que é fornecido em frascos para injectáveis contendo 5 ml de solução. Um frasco para injectáveis com 5 ml de concentrado para solução para perfusão contém 25 mg de daclizumab.

Zenapax está disponível em embalagens de 1 ou de 3 frascos para injectáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

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

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

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.ema.eu.int/>