

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zenapax 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Daclizumab*5 mg per 1 ml infusion

En injektionsflaska på 5 ml innehåller 25 mg daclizumab* (5 mg/ml).

*Rekombinant human IgG1 anti-tac antikropp framställd i murin NSO myeloma cellinje med ett glutaminsyntetas (GS) expressionssystem (NS GSO) med rekombinant DNA teknik.

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar till lätt opalescent, färglös till svagt gulaktig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot akut transplantatavstötning efter allogen *de novo* njurtransplantation. Zenapax används i kombination med immunsuppressiv behandling inkluderande ciklosporin och kortikosteroider till patienter som inte är kraftigt immuniserade.

4.2 Dosering och administreringsätt

Zenapax skall endast ordineras av läkare med erfarenhet av transplantationsmedicin.

Normaldosering av Zenapax för vuxna patienter och barn är 1 mg/kg. Innan administrering blandas avsedd mängd Zenapax infusionskoncentrat med 50 ml steril 0,9% koksaltlösning. Zenapax ges som intravenös infusion under 15 minuter. Både perifer och central ven kan användas.

Initialdosen av Zenapax bör ges inom 24 timmar före transplantation. Nästa dos och därpå följande doser skall ges med 14 dagars intervall upp till totalt 5 doser.

Äldre

Erfarenheten av Zenapax-behandling av äldre patienter (äldre än 65 år) är begränsad beroende på att relativt få äldre patienter genomgår en njurtransplantation, men det finns inga belägg för att äldre patienter kräver en annan dosering än yngre.

Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion

Erfarenhet saknas från patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Anvisningar för beredning av Zenapax infusionsvätska beskrivs under avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Zenapax är kontraindicerat hos patienter som är överkänsliga mot daclizumab eller mot något av hjälpämnen som ingår i produkten (se avsnitt 6.1).

Zenapax är kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Det finns ingen erfarenhet av behandling med Zenapax till kraftigt immuniserade patienter.

Anafylaktiska reaktioner kan förekomma i samband med administrering av proteiner. Enstaka fall av svåra, akuta (med början inom 24 timmar) överkänslighetsreaktioner har rapporterats både vid första och vid påföljande exponering för Zenapax. Den kliniska manifestationen av dessa reaktioner innefattar hypotoni, takykardi, hypoxi, dyspné, väsande andning, larynxödem, lungödem, rodnad, riklig svettning, temperaturstegring, hudutslag och klåda. Beredskap för behandling av allvarliga överkänslighetsreaktioner skall därför upprätthållas.

Patienter som får immunsupprimerande behandling i samband med transplantation löper en större risk att utveckla lymfoproliferativa sjukdomar och att få opportunistiska infektioner. Trots att Zenapax är ett immunsupprimerande läkemedel så har någon ökning av lymfoproliferativa sjukdomar och opportunistiska infektioner ännu ej observerats i samband med Zenapax-behandling.

Hos transplanterade patienter finns ingen erfarenhet av upprepade behandlingsomgångar med Zenapax.

I en randomiserad kontrollerad klinisk prövning på hjärttransplanterade patienter som jämförde Zenapax med placebo, båda i kombination med mykofenolatmofetil (CellCept 1,5 g 2 ggr dagligen), ciklosporin och kortikosteroider, förekom fler infektionsrelaterade dödsfall bland patienter som erhållit Zenapax. Ett år efter transplantation hade 14 av 216 patienter (6,5%) som erhållit Zenapax och 4 av 207 (1,9%) patienter som erhållit placebo avlidit i en infektion; en skillnad på 4,6% (95% CI: 0,3%, 8,8%). Fyra av dessa 14 Zenapax-patienter avled mer än 90 dagar efter sin sista dos av Zenapax, vilket visar på osannolikheten för att Zenapax hade någon betydelse för infektionsrelaterad död. Den totala användningen av polyklonala antilymfocytantikroppar (OKT3, ATG, ATGAM) var lika hos patienter som erhållit Zenapax eller placebo, 18,5% respektive 17,9%. Emellertid avled 8 (20,0%) av de 40 patienter som erhållit både Zenapax och antilymfocytbehandling, medan 2 (5,4%) avled av de 37 patienter som erhållit både placebo och antilymfocytbehandling. Samtidig behandling med Zenapax och en annan antilymfocytantikropsbehandling i samband med intensiv immunsuppression med ciklosporiner, mykofenolatmofetil och kortikosteroider kan vara en faktor som leder till dödlig infektion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av att Zenapax är ett immunoglobulin förväntas inga metaboliska läkemedelsinteraktioner.

Följande läkemedel, som används vid transplantation, har givits i kombination med Zenapax i kliniska studier utan att interaktioner noterats: ciklosporin, mykofenolatmofetil, ganciklovir, aciklovir, takrolimus, azatioprin, antitymuscycyrt immunoglobulin, muromonab-CD3 (OKT3) och kortikosteroider.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsat med data från behandling av gravida kvinnor med daclizumab. En studie på cynomolgusapor visade inte några teratogena effekter men den visade en ökning av tidiga missfall,

som dock håller sig inom den spontana abortfrekvensen som setts historiskt (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen är okänd.

Zenapax skall användas av gravida kvinnor endast då det är absolut nödvändigt.

Kvinnor i befruktningsbar ålder ska, under Zenapax-behandling samt under påföljande 4 månader efter sista dosen av Zenapax, använda en effektiv antikonceptionsmetod.

Amning

Daclizumab utsöndras i mjölken hos cynomolgusapor (se avsnitt 5.3). Det är inte känt om Zenapax utsöndras i bröstmjölken hos människa. På grund av potentiellt skadliga effekter på det nyfödda barnet är amning dock kontraindicerat under behandling och upp till 4 månader efter avslutad behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zenapax har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningsprofilen för Zenapax i jämförelse med placebo har studerats på patienter som samtidigt erhållit annan immunosupprimerande behandling bestående av ciklosporin och kortikosteroider med eller utan azatioprin eller mykofenolatmofetil. Resultaten från de fyra studierna (O14392, O14393, O14874 och O15301) visade att frekvens och typ av biverkningar var likartade i placebogrupperna och Zenapax-gruppen. Biverkningar rapporterades hos 95% av patienterna i placebogrupperna jämfört med 96% i Zenapax-gruppen. Allvarliga biverkningar rapporterades hos 44,4% av patienterna i placebogrupperna och hos 39,9% av patienterna i Zenapax-gruppen.

Biverkningar som förekom med en frekvens på $\geq 2\%$ hos patienter i någon av grupperna under de tre första månaderna efter transplantation är listade nedan.

Inom klassificeringen av organsystem redovisas biverkningarna under rubriker som anger frekvensområde med följande kategorier: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ej känd (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
Infektioner och infestationer	Vanlig	Faryngit	2,4	3,8
		Rinit	3,0	3,1
Metabolism och nutrition	Vanlig	Diabetes mellitus	3,3	4,8
		Övervätskning	3,3	5,8
		Dehydrering	3,0	3,1
Psykiska störningar	Mycket vanlig	Sömlöshet	12,5	13,7
	Vanlig	Depression	3,3	2,0
		Ångest	2,1	5,5
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanlig	Tremor	19,3	15,7
		Huvudvärk	15,5	14,7
	Vanlig	Yrsel	5,1	4,4
		Parestesi	3,6	0,9
Ögon	Vanlig	Dimsyn	2,7	4,4
Hjärtat	Vanlig	Takykardi	6,5	6,8
Blodkärl	Mycket vanlig	Hypertoni (inkl. förvärrad)	32,1	27,7
	Vanlig	Hypotoni	8,6	10,2
		Blödning	7,4	10,6
		Lymfcysta	7,4	6,5
		Trombos	5,4	4,4

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293		
Andningsvägar bröstkorg och mediastinum	Mycket vanlig	Dyspné	11,9	15,4		
	Vanlig	Lungödem	6,3	4,4		
		Utgjutning i lungsäcken	2,1	1,4		
		Atelektas	3,3	3,8		
		Hypoxi	2,7	3,1		
		Täppta luftvägar	3,3	3,8		
		Rassel	3,3	1,4		
		Hosta	5,1	4,8		
		Onormala andningsljud	2,7	1,7		
Magtarmkanalen	Mycket vanlig	Obstipation	34,8	37,9		
		Diarré	15,2	16,4		
		Kräkningar	14,9	14,3		
		Illamående	27,4	25,9		
		Dyspepsi (inkl. halsbränna)	15,1	14,7		
	Vanlig	Ökat bukomfång	5,7	4,4		
		Gastrit	2,4	0,7		
		Buksmärta	9,8	13,0		
		Smärta i övre delen av buken (epigastriesmärta)	5,4	3,8		
		Hemorroider	2,1	0,7		
		Flatulens	3,9	4,1		
		Hudutslag	3,3	4,4		
		Akne	8,9	7,2		
Hud och subkutan vävnad	Vanlig	Pruritus	3,9	5,8		
		Nattliga svettningar	2,1	2,0		
		Hyperhidros	2,1	1,7		
		Hirsutism	4,8	2,0		
		Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanlig	Muskuloskeletala smärta	12,3	12,5
		Vanlig		Ryggsmärta	6,5	8,2
Muskelkramp	2,4			1,4		
Artralgi	2,7			2,7		
Myalgi	2,1		1,0			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanlig	Ödem	15,8	18,4		
		Perifera ödem	28,0	30,0		
		Försämrad läkning (utan infektion)	12,2	10,2		
	Vanlig	Bröstmärta	8,6	8,9		
		Smärta	7,1	8,2		
		Trötthet	7,4	9,6		
		Reaktion vid infusionsstället	4,8	5,1		
		Feber	5,4	10,2		
		Asteni	3,3	2,7		
		Frossa	3,0	5,1		
Njurar och urinvägar	Vanlig	Njursvikt	3,6	3,3		
		Renal tubulär nekros	7,4	6,8		
		Hydronefros	2,1	4,4		
		Njurpåverkan (skada)	4,5	7,8		
		Blödning i urinvägarna	2,1	3,4		
		Urinretention	2,1	3,1		
		Störning i urinvägarna	2,7	2,4		
		Oliguri	9,5	10,6		
		Dysuri	6,0	12,3		
		Skador och förgifningar	Vanlig	Posttraumatisk smärta	20,8	20,1

Incidens av malignitet: Tre år efter behandling var incidensen av malignitet 7,8% i placebogrupperna jämfört med 6,4% i Zenapax-gruppen. Tillägg av Zenapax ökade inte antalet lymfom efter

transplantationen, vilka inträffade i en frekvens av 1,5% hos placebobehandlade patienter resp 0,7% hos Zenapax-behandlade patienter.

Hyperglykemi: Inga skillnader sågs med avseende på onormala hematologiska eller kemiska laboratorieprover mellan placebobehandlade och Zenapax-behandlade grupper med undantag av faste-blodglukos. Fasteblodglukos analyserades hos ett litet antal placebo- och Zenapax-behandlade patienter. Totalt 16% (10 av 64 patienter) av placebobehandlade och 32% (28 av 88 patienter) av Zenapax-behandlade patienter hade höga fastevärden av blodglukos. De flesta av dessa höga värden inträffade antingen under den första dagen efter transplantationen när patienterna fick höga doser kortikosteroider eller hos patienter med diabetes.

Under de 6 första månaderna efter transplantationen avled 3,4% av patienterna i placebogrupperna jämfört med 0,6% i Zenapax-gruppen. Mortaliteten 12 månader efter transplantationen var 4,4% i placebogrupperna och 1,5% i Zenapax-gruppen.

Infektioner, inkluderande virusinfektioner, svampinfektioner, bakteriemi och septikemi, och pneumoni, har rapporterats hos 72% av placebobehandlade patienter och 68% av Zenapax-behandlade patienter. Infektionerna var likartade hos patienterna i Zenapax- och placebogrupperna. Cytomegalovirusinfektion rapporterades hos 16% av patienterna i placebogrupperna och hos 13% av patienterna i Zenapax-gruppen.

Enstaka fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats i samband med Zenapax-behandling (se avsnitt 4.4).

Barn: Säkerhetsprofilen vid användning av Zenapax på barn visade sig vara jämförbar med den hos vuxna. Emellertid uppträdde följande biverkningar mer frekvent hos barn: diarré (41%), postoperativ smärta (38%), feber (33%), kräkningar (33%), hypertension (28%), klåda (21%) och infektioner i övre luftvägarna (20%) samt urinvägarna (18%).

4.9 Överdoser

Den maximalt tolererade dosen av Zenapax har ej bestämts för vare sig djur eller människa. Vid behandling av benmärgstransplanterade patienter användes en dos på 1,5 mg/kg utan att några biverkningar iaktogs. I en singeldosstudie på möss gavs 125 mg/kg intravenöst utan att någon toxicitet kunde ses.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva immunsuppressiva medel
ATC kod: L04A A08

Klinisk farmakologi

Zenapax innehåller daclizumab, som är en rekombinant human IgG1 anti-Tac antikropp och fungerar som en interleukin 2 (IL-2) receptor antagonist. Daclizumab binds med hög specificitet till alfadelen eller Tac-delen av det högaffinitiva IL-2 receptorkomplexet (uttryckt på aktiverade T-celler) och hämmar bindningen av IL-2 och därmed dess biologiska aktivitet. Tillförsel av Zenapax hämmar IL-2-medierad aktivering av lymfocyter, ett kritiskt steg i det cellulära immunförsvaret i samband med transplantatavstötning. När daclizumab ges i rekommenderad dos mätas Tac-receptorerna i cirka 90 dagar hos majoriteten av patienterna. Antikroppar mot daclizumab utvecklades hos cirka 9% av Zenapax-behandlade patienter i kliniska studier men syntes inte påverka effekt, säkerhet, serumnivåer av daclizumab eller någon annan undersökt kliniskt relevant faktor.

Inga större ändringar av antal eller fenotyper av cirkulerade lymfocyter iaktogs vid FACS (Fluorescence Activated Cell Sorter) analys med undantag av en förväntad övergående minskning av Tac+ celler.

Kombinationsbehandling till njurtransplanterade patienter

I fas III studier gavs Zenapax tillsammans med immunsuppressiv standardbehandling med ciklosporin (5 mg/kg), steroider (prednison eller metylprednisolon) med eller utan tillägg av azatioprin (4 mg/kg).

Båda studierna visade en statistiskt säkerställd minskning jämfört med placebo av frekvensen akut transplantatavstötning konfirmerad genom biopsi 6 månader efter transplantationen. Från sammanslagna data visades att den med biopsi bekräftade skillnaden i akut avstötning fortfarande var statistiskt signifikant ett år efter transplantation (43% jämfört med 28%). Transplantatöverlevnad efter 3 år var signifikant högre bland de patienter som inte fick en akut avstötning inom det första året efter transplantation (n= 345) jämfört med de som fick en akut avstötning under det första året (n=190) oavsett behandling. Det var ingen signifikant skillnad i transplantatöverlevnad efter 3 år mellan placebo eller daclizumab i den trefaldigt immunsuppressiva studien (83% jämfört med 84%) eller i den tvåfaldigt immunsuppressiva studien (78% jämfört med 82%). Patientöverlevnaden efter 3 år var signifikant skild mellan placebo och daclizumab i den tvåfaldigt immunsuppressiva studien (88% jämfört med 96%; $p=0,017$), men inte i den trefaldigt immunsuppressiva studien (94% jämfört med 92%).

Njurfunktion mätt som serumkreatinin och GFR var lika i båda grupperna tre år efter transplantation.

Den fördelaktiga effekten av Zenapax profylax på incidensen av akut avstötning efter njurtransplantation var ej förknippad med negativa kliniska följder, inklusive utveckling av post transplantation lymfoproliferativ sjukdom (PTLD), vid tre år efter transplantation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I kliniska prövningar med njurtransplanterade patienter som behandlats med Zenapax 1 mg/kg varannan vecka, totalt 5 doser, steg medelvärdet (\pm SD) för C_{max} från 21 ± 14 μ g/ml efter första dosen till 32 ± 22 μ g/ml efter fem doser. Medelvärdet (\pm SD) för serumkoncentrationen före den femte dosen var $7,6 \pm 4,0$ μ g/ml. Serumnivåer på 0,5 - 0,9 μ g/ml behövs för att mäta IL-2 receptorn och nivåer på 5-10 μ g/ml krävs för hämning av den IL-2-medierade biologiska aktiviteten. Den rekommenderade dosregimen av daclizumab ger tillräckliga serumnivåer hos merparten av patienterna för att mäta IL-2R alfa receptorer på aktiverade T lymfocyter under mer än 90 dagar efter transplantation. De tre första månaderna är de mest kritiska efter transplantationen.

Daclizumabs beräknade eliminationshalveringstid varierade mellan 270 och 919 timmar (medelvärde 480 timmar) hos njurtransplanterade patienter och är lika med halveringstiden för humat IgG som varierade mellan 432 till 552 timmar (medelvärde 480 timmar). Detta kan tillskrivas humaniseringen av proteinet.

Farmakokinetisk analys av populationen visade att systemiskt clearance av daclizumab är beroende av kroppsvikt, ålder, kön, proteinuri och ras.

Kroppsviktens påverkan på systemiskt clearance ger stöd för den föreslagna doseringen av Zenapax per kg kroppsvikt och upprätthåller en läkemedelsexponering, inom 30% av referensexponeringen, för patientgrupper med omfattande demografiska olikheter. Ytterligare dosjusteringar är ej nödvändiga för andra identifierade variabler (kön, proteinuri, ras och ålder) hos njurtransplanterade patienter.

Barn: De farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaperna utvärderades hos 61 pediatrika patienter. Barnen behandlades med totalt 5 doser Zenapax 1 mg/kg IV, som administrerades var 14:e dag. Serum peak-koncentrationerna (peak \pm SD) ökade mellan den första dosen (16 ± 12 μ g/ml) och den femte dosen (21 ± 14 μ g/ml). Medelvärdet av de lägsta serumkoncentrationerna före den 5:e dosen var $5,0 \pm 2,7$ μ g/ml. Tac-subenheten av IL-2-receptorn mättes omedelbart efter den första dosen av daclizumab 1,0 mg/kg och förblev mättad under åtminstone de tre första månaderna efter transplantationen. Mättnadsgraden av Tac-subenheten av IL-2-receptorn var likartad den som setts hos vuxna patienter med samma dosregim.

Det finns ingen farmakokinetisk interaktion mellan Zenapax och mykofenolsyra, den aktiva metaboliten av mykofenolatmofetil (CellCept).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Daclizumab tolererades väl efter enstaka intravenösa och subkutana bolusdoser mellan 50 och 125 mg/kg till möss, råttor och kaniner och efter 28 dagars administration av 15 mg/kg till apor. En utav 18 apor utvecklade en anafylaktisk reaktion mot daclizumab. Mätbara serumnivåer bibehölls hos alla 18 apor utom två av de 18 aporna som utvecklade antikroppar mot daclizumab. I *in vitro* försök kunde man ej se någon korsreaktion mellan daclizumab och humana kryosnitt (från 28 organ) vid koncentrationer på upp till 56 mg/ml, vilket visar frånvaro av en icke specifik bindning. Daclizumab har ej visat sig vara genotoxiskt i standardtester.

En preklinisk reproduktionstoxicitetsstudie med daclizumab visade en ökad risk för tidiga missfall hos cynomolgusapor jämfört med placebo. Resultaten visar dock på betydande variationer mellan djuren och var inom intervallet för historiska kontroller för detta djurslag. Det totala antalet missfall för hela dräktighetsperioden låg mellan 20% och 45%. Incidensen av dödfödsel, kejsarsnitt och sätesförlossning var jämförbar mellan kontroll- och behandlingsgrupperna.

I samma prekliniska reproduktionstoxicitetsstudie med daclizumab fann man att fyra av sju digivande cynomolgusapor som givits 5 - 10 gånger högre dos (10 mg/kg) än normal humandos utsöndrade mycket låga nivåer av daclizumab (0,17 - 0,28% av maternella serumnivåer) i bröstmjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80
Natriumklorid
Natriumdivätefosfat, vattenfritt
Dinatriumfosfat, vattenfritt
Saltsyra, koncentrerad
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ingen inkompatibilitet har observerats mellan Zenapax och polyvinylkloridpåsar eller infusionsset.

6.3 Hållbarhet

3 år

Det rekommenderas att infusionsvätskan används direkt efter spädning. Kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 2°C - 8°C eller i 4 timmar vid 25°C har visats för färdig beredning. Ur mikrobiologisk synpunkt bör emellertid den spädda produkten användas omedelbart. Produkten är inte avsedd att lagras efter spädning såvida inte spädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Om inte produkten används genast efter spädning har användaren ansvar för förvaringstid och förhållanden före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

- Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).
- Får ej frysas.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml i en injektionsflaska (Typ I glas). Förpackningar om 1 eller 3.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Anvisningar för användning och hantering

Zenapax injektionskoncentrat får EJ injiceras. Injektionskoncentratet skall spädas med 50 ml steril 0,9% koksaltlösning innan det ges intravenöst till patient. Skaka inte lösningen vid blandning, vänd den i stället försiktigt för att undvika skumbildning. Bered lösningen med omsorg för att bibehålla steriliteten i den utspädda lösningen eftersom läkemedlet inte innehåller några antimikrobiella konserveringsmedel eller bakteriostatiska ämnen. Zenapax är en färglös vätska som tillhandahålls i injektionsflaskor för engångsbruk. Parenterala läkemedel skall inspekteras visuellt för upptäckt av eventuella partiklar eller missfärgningar innan administrering. När infusionslösningen väl är beredd skall den omedelbart ges intravenöst. Om spädning har skett under aseptiska förhållanden kan den förvaras i 24 timmar i kylskåp mellan 2°C - 8°C eller i 4 timmar vid 25°C.

Andra läkemedel/ämnen bör ej tillsättas eller ges som samtidig infusion via samma intravenösa kateter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Förenade Kungariket

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/098/001 (förpackning med 1 injektionsflaska)
EU/1/99/098/002 (förpackning med 3 injektionsflaskor)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 26 februari 1999
Datum för förnyat godkännande: 14 april 2004

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zenapax 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
Daclizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Daclizumab* 5 mg per 1 ml infusion

En injektionsflaska på 5 ml innehåller 25 mg daclizumab* (5 mg/ml).

*Rekombinant human IgG1 anti-tac antikropp framställd i murin NSO myeloma cellinje med ett glutaminsyntetas (GS) expressionssystem (NS GSO) med rekombinant DNA teknik.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Polysorbat 80, natriumklorid, natriumdivätefosfat vattenfritt, dinatriumfosfat vattenfritt, saltsyra koncentrerad, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska på 5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös infusion efter spädning
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C)
Får ej frysas
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/098/001

13. BATCHNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zenapax 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
Daclizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Daclizumab*.....5 mg per 1 ml infusion

En injektionsflaska på 5 ml innehåller 25 mg daclizumab* (5 mg/ml).

*Rekombinant human IgG1 anti-tac antikropp framställd i murin NSO myeloma cellinje med ett glutaminsyntetas (GS) expressionssystem (NS GSO) med rekombinant DNA teknik.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Polysorbat 80, natriumklorid, natriumdivätefosfat vattenfritt, dinatriumfosfat vattenfritt, saltsyra koncentrerad, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

3 injektionsflaskor på vardera 5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös infusion efter spädning
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C)
Får ej frysas
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/098/002

13. BATCHNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zenapax 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
Daclizumab

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För intravenös användning efter spädning
Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

4. BATCHNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Zenapax 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
Daclizumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Zenapax är och vad det används för
2. Innan du använder Zenapax
3. Hur du använder Zenapax
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zenapax ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD ZENAPAX ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Daclizumab tillhör en grupp läkemedel som kallas immunsuppressiva medel. Dessa läkemedel förhindrar kroppens eget immunförsvar att avstöta transplanterade organ.

Daclizumab är en human monoklonal antikropp framställd i murin NSO myeloma cellinje med ett glutaminsyntetas (GS) expressionssystem (NS GSO) med rekombinant DNA teknik. Monoklonala antikroppar är proteiner (äggviteämnen) som känner igen och binder till ett annat protein som kallas antigen. Daclizumab binder till ett antigen som finns på ytan hos vissa blodkroppar, T-lymfocyter. Därigenom motverkas kroppens eget immunförsvar som annars kan förorsaka att transplanterade organ avstöts.

Zenapax används för att förhindra att din kropp avstöter transplanterade njurar. Zenapax används tillsammans med andra immunnedsättande läkemedel som t ex ciklosporin och kortikosteroider.

2. INNAN DU ANVÄNDER ZENAPAX

Använd inte Zenapax

- om du är allergisk (överkänslig) mot daclizumab eller något av övriga innehållsämnen i Zenapax.
- om du ammar.

Se stycket nedan om amning.

Var särskilt försiktig med Zenapax

- om du tidigare fått någon allergisk reaktion av andra immunnedsättande läkemedel som hjälper till att dämpa kroppens normala försvarsmekanismer.

Behandling med läkemedel som nedsätter kroppens eget immunförsvar kan öka risken för att utveckla sjukdomar eller infektioner. Denna risk ökar dock inte av att Zenapax används tillsammans med andra immunnedsättande läkemedel, inklusive ciklosporin och kortikosteroider.

Allvarliga allergiska reaktioner kan inträffa i samband med att man ger proteiner. Enstaka fall av allergiska reaktioner har rapporterats i samband med Zenapax-behandling. Om du skulle utveckla en allergisk reaktion kommer din läkare att ge dig en lämplig behandling.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Detta är ytterst viktigt eftersom samtidigt bruk av mer än ett läkemedel kan förstärka eller försvaga effekten av läkemedlen. Du skall därför inte ta Zenapax tillsammans med andra läkemedel utan din läkares medgivande.

Graviditet och amning

Du får inte använda detta läkemedel om du ammar.

Du ska inte använda detta läkemedel om du är gravid såvida inte din läkare beslutar att det är nödvändigt för dig.

Zenapax kan skada ditt ofödda eller ammade barn. Berätta för din läkare omedelbart om du är gravid, ammar, blir gravid eller planerar att bilda familj inom den närmaste framtiden.

Din läkare ska ge dig råd om att använda preventivmedel innan behandling med Zenapax påbörjas, under behandlingen med Zenapax och i ytterligare 4 månader efter avslutad behandling.

Körförmåga och användning av maskiner

Det finns inget som tyder på att Zenapax påverkar din förmåga att köra bil och använda maskiner.

3. HUR DU ANVÄNDER ZENAPAX

Zenapax ska INTE injiceras direkt. Det ska spädas i 50 ml steril 0,9% koksaltlösning innan det ges till patienter.

En läkare/sjuksköterska kommer att ge dig en anpassad dos (vanligen 1 mg/kg kroppsvikt) i form av en infusion som tar 15 minuter. Den första dosen ges inom 24 timmar före din transplantation och sedan ytterligare 4 doser var fjortonde dag. Sammanlagt kommer du få 5 doser Zenapax för en fullständig behandling som vanligen varar i 8 veckor.

Du kan få de följande infusionerna en dag före eller en dag efter den schemalagda tidpunkten.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Zenapax orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Berätta omedelbart för din läkare om du märker några av följande biverkningar: hosta och andfåddhet, även när du ligger ner, samt kräkningar, förvirring eller att du kissar mindre än normalt. Dessa biverkningar kan förekomma när Zenapax används. Dessa biverkningar kan vara allvarliga och du kan snabbt behöva medicinsk vård.

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 patienter) är:

- sömnsvårigheter
- skakningar (tremor)
- huvudvärk
- högt blodtryck (hypertoni)
- andningssvårigheter
- förstoppning, diarré, kräkning, illamående och halsbränna

- smärta i leder och muskler
- för mycket vätska i kroppen (ödem), svullnad i armar och ben (perifert ödem)
- problem med sårhäkning

Vanliga biverkningar (förekommer hos 1 till 10 av 100 patienter) är inflammation i svalget (faryngit), rinnande näsa (rinit), diabetes mellitus, högt blodsocker (hyperglykemi), övervätskning i kroppen, uttorkning, ångest, depression, yrsel, stickningar och domningar, dimsyn, ökad hjärtfrekvens (takykardi), blödning, blodpropp (trombos), lågt blodtryck (hypotoni), ansamling av lymfvätska i en del av kroppen (lymfocysta), svår andfåddhet även när du ligger ner på natten (ödem i lungorna), vätska i lungorna (utgjutning i lungsäcken), kollaps av lungan (atelektas), brist på syre i kroppen (hypoxi), täppthet, hosta, ljudliga eller onormala andningsljud inklusive knastrande andningsljud (rassel), uppsvälld mage, magvärk eller magbesvär, gasbesvär, hemorrojder, hudutslag, klåda, akne, nattliga svettningar, ökad svettning, ökad hårväxt (hirsutism), ryggvärk, muskelkrampar särskilt i benen, ledsmärta (artralgi), muskelsmärta (myalgi), bröstsmärta, smärta i allmänhet, trötthet, hudirritation vid infusionsstället, feber, frossa, allmän svaghet, ländsmärta och förändringar eller svårigheter att urinera (hydronefros), blod i urinen, smärta vid urinering (dysuri), minskad mängd urin (oliguri), smärta efter operation.

I sällsynta fall kan allergiska reaktioner (överkänslighet) mot Zenapax förekomma.

Vissa biverkningar förekommer oftare hos barn än hos vuxna. Dessa innefattar diarré, smärta efter operation, feber, kräkning, högt blodtryck, klåda, infektioner i näsan och svalget och urinvägsinfektioner.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR ZENAPAX SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och injektionsflaskan efter förkortningen Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är daclizumab.
- Övriga innehållsämnen är polysorbat 80, natriumklorid, natriumdivätefosfat vattenfritt, dinatriumfosfat vattenfritt, saltsyra koncentrerad, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zenapax 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning är en klar, färglös till svagt gulaktig vätska som tillhandahålls i injektionsflaskor innehållande 5 ml lösning. En injektionsflaska med 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 25 mg daclizumab.

Zenapax finns i förpackningsstorlekar om 1 eller 3 injektionsflaskor.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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 & 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

Denna bipacksedel godkändes senast den { MM/ÅÅÅÅ }

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.eu.int/>