PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zenapax 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Daclizumabum*……5 mg v 1 ml infuze

Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje 25 mg daklizumabu* (5 mg/ml).

*Rekombinantní humanizovaná IgGl anti-Tac protilátka produkovaná metodami rekombinantní DNA s pomocí buněčné linie odvozené od myších myelomových NSO buněk s glutaminsyntetázovým (GS) expresním systémem (NS_GSO).

Pomocné látky:
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

Čirá až mírně opalescentní, bezbarvá až lehce nažloutlá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zenapax je indikován k profylaxi akutní orgánové rejekce u *de novo* allogenní renální transplantace a používá se zároveň s další imunosupresivní léčbou zahrnující cyklosporin a kortikosteroidy u pacientů, kteří nejsou vysoce imunizovaní.

4.2 Dávkování a způsob podání

Zenapax by měl být podáván pouze lékaři, kteří mají dostatečné zkušenosti s používáním imunosupresivní léčby po orgánové transplantaci.

Doporučená dávka přípravku Zenapax u dospělých a dětských pacientů je 1 mg/ kg. Objem přípravku Zenapax obsahující potřebnou dávku se přidá do 50 ml sterilního 0,9 % roztoku chloridu sodného a podává se intravenózně během 15 minut. Přípravek může být podáván periferní nebo centrální žílou.

První dávka přípravku Zenapax by měla být podána během 24 hodin před transplantací. Další dávka a všechny následující dávky by měly být podávány v intervalech 14 dnů, celkem se podává 5 dávek přípravku.

Starší pacienti

Vzhledem k malému množství starších pacientů podstupujících transplantaci ledvin jsou zkušenosti s užíváním přípravku Zenapax u této věkové skupiny (pacienti starší 65 let) jen omezené, nebylo však prokázáno, že by starší pacienti potřebovali jiné dávkování než mladší pacienti.

Pacienti s těžkým renálním poškozením

U pacientů s těžkým renálním poškozením není třeba žádná úprava dávkování.

Přípravek již není registrován

Pacienti s těžkým jaterním poškozením

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití přípravku u pacientů s těžkým jaterním poškozením.

Pokyny pro přípravu infuzí přípravku Zenapax jsou popsány v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Zenapax je kontraindikován u pacientů se známou přecitlivělostí na daklizumab nebo na další složky přípravku (viz bod 6.1.)

Zenapax je kontraindikován v době kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nejsou žádné zkušenosti s užitím přípravku Zenapax u pacientů, kteří jsou vysoce imunizovaní.

Po podání proteinů se mohou objevit anafylaktické reakce. Závažné, akutní (začátek v průběhu 24 hodin) reakce z přecitlivělosti byly hlášeny vzácně, jak po úvodním tak po opakovaném podání přípravku Zenapax. Klinické projevy těchto reakcí zahrnovaly hypotenzi, tachykardii, hypoxii, dyspnoe, sípavé dýchání, otok hrtanu, otok plic, zrudnutí, pocení, vzestup teploty, vyrážku a svědění. Vzhledem k tomu je třeba mít k okamžité dispozici léky užívané k léčbě těžkých reakcí z přecitlivělosti.

Pacienti podstupující imunosupresivní léčbu po transplantaci jsou vystaveni zvýšenému riziku rozvoje lymfoproliferativního onemocnění (LPD) a vzniku oportunních infekcí. Přestože Zenapax patří mezi imunosupresivní léky, dosud nebyla u pacientů léčených přípravkem Zenapax zaznamenána zvýšená incidence lymfoproliferativních onemocnění ani oportunních infekcí.

Nejsou žádné zkušenosti s druhým nebo následnými léčebnými cykly přípravkem Zenapax u příjemců transplantátu.

V jedné randomizované kontrolované klinické studii u pacientů po transplantaci srdce, ve které byla srovnána účinnost přípravku Zenapax vůči placebu, kdy byl v obou skupinách pacientů současně podáván mykofenolát mofetil (CellCept 1,5 g dvakrát denně), cyklosporin a kortikosteroidy, bylo hlášeno více úmrtí z důvodu infekce ve skupině pacientů léčených přípravkem Zenapax. V 1. roce po transplantaci 14 z celkového počtu 216 pacientů (6,5 %), kteří byli léčeni přípravkem Zenapax a 4 z 207 pacientů (1,9 %) ve skupině s placebem zemřeli z důvodu infekce, přičemž tento rozdíl představuje 4,6 % (95 % interval spolehlivosti [CI]: 0,3 %, 8,8 %). Z těchto 14 pacientů léčených přípravkem Zenapax zemřeli 4 po více než 90 dnech od podání poslední dávky přípravku, proto není příliš pravděpodobné, že by přípravek Zenapax měl jakoukoli souvislost s těmto úmrtími z důvodu infekce. Použití polyklonálních antilymfocytárních protilátek (OKT3, ATG, ATGAM) bylo celkově podobné jak u pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Zenapax, tak u pacientů na placebu, 18,5 % respektive 17,9 %. Z celkového počtu 40 pacientů, kterým byl podáván přípravek Zenapax spolu s antilymfocytární terapií, jich 8 (20,0 %) zemřelo, zatímco ve skupině 37 pacientů na placebu s antilymfocytární terapií zemřeli 2 pacienti (5,4 %). Současné podávání přípravku Zenapax s jinou antilymfocytární protilátkovou terapií může být spolu s intenzívní imunosupresí indukovanou cyklosporinem, mykofenolát mofetilem a kortikosteroidy, faktorem vedoucím k fatální infekci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k tomu, že Zenapax je imunoglobulin, nejsou očekávány žádné vzájemné lékové metabolické interakce.

V klinických studiích s přípravkem Zenapax byly podávány následující léky užívané při transplantacích, aniž by byly zaznamenány nějaké interakce: cyklosporin, mykofenolát mofetil,

Přípravek již není registrován

gancyklovir, acyklovir, takrolimus, azathioprin, antithymocytový globulin, muromonab-CD3 (OKT3) a kortikosteroidy.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství
O použití daklizumabu u těhotných žen není dostatek údajů. Studie provedená na opicích makacích jávských neprokázala teratogenní účinky, prokázala však nárůst počtu úmrtí plodů v časné fázi březosti, přičemž celková četnost abortů zůstává v běžném rozsahu (viz bod 5.3). Klinický význam těchto poznatků není znám.

Zenapax nesmí být používán v těhotenství, pokud to není naprosto nutné.

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby přípravkem Zenapax užívat účinnou antikoncepci a pokračovat v jejím užívání po dobu následujících 4 měsíců po podání poslední dávky přípravku Zenapax.

Kojení
Daklizumab se u opic makaků jávských vylučuje do mateřského mléka (viz bod 5.3). Není známo, zda se Zenapax vylučuje do mateřského mléka u žen. Vzhledem k možnému poškození novorozence je však kojení kontraindikováno během léčby přípravkem Zenapax a během 4 měsíců po podání poslední dávky tohoto přípravku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zenapax nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil přípravku Zenapax byl hodnocen ve srovnání s placebem u pacientů, kteří dostávali současně další imunosupresiva, a to buď cyklosporin a kortikosteroidy samotné, nebo ještě navíc azathioprin nebo mykofenolát mofetil. Údaje ze čtyř studií (O14392, O14393, O14874 a O15301) prokázaly, že četnost výskytu a typy nežádoucích příhod byly podobné jak ve skupině pacientů, kterým bylo podáváno placebo, tak ve skupině pacientů léčených přípravkem Zenapax. Nežádoucí příhody byly hlášeny u 95 % pacientů užívajících placebo a u 96 % pacientů užívajících daklizumab. Závažné nežádoucí příhody byly hlášeny u 44,4 % pacientů léčených placebem a u 39,9 % pacientů léčených přípravkem Zenapax.

Nežádoucí příhody, které se v některé skupině pacientů vyskytly během prvních 3 měsíců po transplantaci s četností ≥ 2 %, jsou uvedeny níže.

V třídách orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle četnosti výskytu do následujících kategorií: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥1/1000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000); velmi vzácné (< 1/10000) a neznámé (výskyt nelze na základě dostupných údajů odhadnout). V rámci každé četnostní skupiny jsou nežádoucí účinky seřazeny ve smyslu klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Kategorie četnosti	Nežádoucí příhoda	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
Infekční a parazitární onemocnění	Časté	Faryngitida	2,4	3,8
		Rinitida	3,0	3,1
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Diabetes mellitus	3,3	4,8
		Hyperhydratace	3,3	5,8
		Dehydratace	3,0	3,1
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Insomnie	12,5	13,7
	Časté	Deprese	3,3	2,0
		Úzkost	2,1	5,5

Přípravek již není registrován

Třídy orgánových systémů	Kategorie četnosti	Nežádoucí příhoda	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Třes	19,3	15,7
		Bolest hlavy	15,5	14,7
	Časté	Závratě	5,1	4,4
		Parestézie	3,6	0,9
Oční poruchy	Časté	Rozmazané vidění	2,7	4,4
Srdeční poruchy	Časté	Tachykardie	6,5	6,8
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze (včetně zhoršení)	32,1	27,7
	Časté	Hypotenze	8,6	10,2
		Krvácení	7,4	10,6
		Lymfokéla	7,4	6,5
		Trombóza	5,4	4,4
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Dyspnoe	11,9	15,4
	Časté	Edém plic	6,3	4,4
		Pleurální výpotek	2,1	1,4
		Atelektáza	3,3	3,8
		Hypoxie	2,7	3,1
		Překrvení dýchacích cest	3,3	3,8
		Chropy	3,3	1,4
		Kašel	5,1	4,8
		Abnormální zvuky při dýchání	2,7	1,7
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zácpa	34,8	37,9
		Průjem	15,2	16,4
		Zvracení	14,9	14,3
		Nausea	27,4	25,9
		Dyspepsie (vč. pyrózy)	15,1	14,7
	Časté	Abdominální distenze	5,7	4,4
		Gastritida	2,4	0,7
		Bolest břicha	9,8	13,0
		Bolest horní poloviny břicha (bolest epigastria)	5,4	3,8
		Hemoroidy	2,1	0,7
		Nadýmání	3,9	4,1
Poruchy kůže a podkoží	Časté	Vyrážka	3,3	4,4
		Akné	8,9	7,2
		Svědění	3,9	5,8
		Noční pocení	2,1	2,0
		Hyperhidróza	2,1	1,7
		Hirsutismus	4,8	2,0
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest	12,3	12,5
	Časté	Bolest zad	6,5	8,2
		Svalové křeče	2,4	1,4
		Artralgie	2,7	2,7
		Myalgie	2,1	1,0
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté	Edém	15,8	18,4
		Periferní edém	28,0	30,0
		Poruchy hojení (bez infekce)	12,2	10,2
	Časté	Bolest na hrudi	8,6	8,9
		Bolest	7,1	8,2
		Únava	7,4	9,6
		Bolest v místě vpichu	4,8	5,1
		Pyrexie	5,4	10,2
		Asténie	3,3	2,7
		Pocit chladu	3,0	5,1
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Selhání ledvin	3,6	3,3
		Renální tubulární nekróza	7,4	6,8
		Hydronefróza	2,1	4,4
		Renální poruchy (poškození)	4,5	7,8

Připravek již není registrován

Třídy orgánových systémů	Kategorie četnosti	Nežádoucí příhoda	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
		Krvácení do močového ústrojí	2,1	3,4
		Retence moči	2,1	3,1
		Poruchy močového ústrojí	2,7	2,4
		Oligurie	9,5	10,6
		Dysurie	6,0	12,3
Zranění a otravy	Časté	Posttraumatická bolest	20,8	20,1

Výskyt zhoubných nádorů: Tři roky po léčbě přípravkem Zenapax byl zaznamenán výskyt malignit u 7,8 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo, ve srovnání s 6,4 % pacientů léčených Zenapaxem. Podání přípravku Zenapax nezvýšilo počet lymfomů v období po transplantaci, jejichž frekvence výskytu byla 1,5 % ve skupině pacientů s placebem a 0,7 % ve skupině pacientů léčených Zenapaxem.

Hyperglykémie: Mezi skupinou pacientů léčených placebem a skupinou pacientů léčených Zenapaxem nebyly zaznamenány žádné odlišnosti pokud jde o výsledky hematologických nebo biochemických laboratorních testů, s výjimkou glykémie nalačno. Glykémie nalačno byla měřena u malého množství pacientů z každé skupiny. 16 % pacientů (10 z 64 pacientů) ze skupiny léčené placebem a 32 % pacientů (28 z 88 pacientů) léčených Zenapaxem mělo zvýšené hodnoty glykémie nalačno. Většina z těchto vysokých hodnot byla zaznamenána buď první den po transplantaci u pacientů, kteří dostávali vysoké dávky kortikosteroidů, nebo u pacientů s diabetem.

Úmrtí během prvních šesti měsíců po transplantaci bylo hlášeno u 3,4 % pacientů léčených placebem a u 0,6 % pacientů léčených přípravkem Zenapax. Dvanáctiměsíční mortalita byla 4,4 % ve skupině užívající placebo a 1,5 % ve skupině léčené přípravkem Zenapax.

Infekční onemocnění, včetně virových infekcí, plísňových infekcí, bakterémie a septikémie, a pneumónie, byla zaznamenána u 72 % pacientů léčených placebem a u 68 % pacientů léčených přípravkem Zenapax. Druhy infekcí byly podobné u obou skupin pacientů. Cytomegalovirová infekce byla hlášena u 16 % pacientů užívajících placebo a u 13 % pacientů užívajících Zenapax.

Vzácně byla po podání přípravku Zenapax zaznamenána těžká reakce z přecitlivělosti (viz bod 4.4).

Pediatričtí pacienti: Bezpečnostní profil přípravku Zenapax při jeho podání pediatrickým pacientům se ukázal jako srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých pacientů. Přesto došlo u dětských pacientů k častějšímu výskytu následujících nežádoucích příhod: průjem (41 %), pooperační bolest (38 %), horečka (33 %), zvracení (33 %), hypertenze (28 %), svědění (21 %) a infekce horních cest dýchacích (20 %) a močového ústrojí (18 %).

4.9 Předávkování

Maximální tolerovaná dávka nebyla u pacientů stanovena a nemohla být dosažena u zvířat, která dostávala Zenapax. Příjemcům transplantované kostní dřeně byla podávána dávka 1,5 mg/kg aniž by byly zaznamenány nějaké nežádoucí příhody. Ve studii toxicity s jednorázovou dávkou byla podána myším intravenózně dávka 125 mg/kg a po této dávce nebyly prokázány žádné známky toxicity.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresivní látka
ATC kód: L04A A08

Klinická farmakologie
Zenapax obsahuje daclizumabum – rekombinantní, humanizovanou protilátku IgG1 anti-Tac, která působí jako antagonista receptoru interleukinu 2 (IL-2).Daklizumab se váže vysoce specificky na alfa

Přípravek již není registrován

nebo Tac podjednotku receptorového komplexu IL-2 s velkou afinitou (který je produkován aktivovanými T-buňkami) a inhibuje vazbu IL-2 a jeho biologickou aktivitu. Podání přípravku Zenapax inhibuje interleukinem- 2 zprostředkovanou aktivaci lymfocytů, což je kritická cesta v buněčné imunitní odpovědi účastnící se rejekce allogenního štěpu.U většiny pacientů při doporučeném dávkovacím schématu saturuje daklizumab Tac receptory přibližně po dobu 90 dnů. V klinických studiích došlo k rozvoji protilátek proti daklizumabu přibližně u 9 % pacientů léčených přípravkem Zenapax, ale nezdá se, že by tím došlo k ovlivnění účinnosti, bezpečnosti ani k ovlivnění sérových hladin daklizumabu nebo k ovlivnění dalších posuzovaných klinicky relevantních parametrů.

Při užití FACS (fluorescence-activated cell sorter) analýzy nebyly pozorovány žádné velké změny počtu cirkulujících lymfocytů ani změny buněčného fenotypu, došlo pouze k očekávanému přechodnému snížení Tac+ buněk.

Kombinovaná terapie u příjemců renálního allogenního štěpu

V klinických studiích III. fáze byl Zenapax přidáván ke standardní imunosupresivní léčbě s cyklosporinem (5 mg/kg) a steroidy (prednison nebo methylprednisolon), s nebo bez s azathioprinu (4 mg/kg).

V obou studiích bylo ve srovnání s placebem prokázáno statisticky významné snížení počtu akutních rejekcí alogenního renálního transplantátu v šestém měsíci po transplantaci, což bylo potvrzeno biopsií. Analýza sloučených dat prokázala, že rozdíl bipsií potvrzených akutních rejekcí zůstává statisticky odlišný v jednom roce po transplantaci (43 % ve srovnání s 28 %). Přežití ve třetím roce po transplantaci bylo významně vyšší mezi pacienty, kteří neprodělali akutní rejekci v průběhu prvního roku po transplantaci (n=345), ve srovnání s pacienty, u kterých v průběhu prvního roku po transplantaci k akutní rejekci došlo (n=190) bez ohledu na způsob léčby. Nebyl zjištěn významný rozdíl v přežití štěpu ve třetím roce po transplantaci mezi pacienty na placebu ve srovnání s pacienty léčenými daklizumabem ve studii se třemi imunosupresivy (83 % vs. 84 %) nebo dvěma imunosupresivy (78 % vs. 82 %). Přežití pacientů ve třetím roce po transplantaci bylo významně rozdílné při srovnání pacientů na placebu a pacientů léčených daklizumabem ve studii se dvěma imunosupresivy (88 % vs. 96 %; p = 0,017), ale nikoli ve studii se třemi imunosupresivy (94 % vs. 92 %).

Renální funkce, vyhodnocená na základě hodnot sérového kreatininu a hodnot glomerulární filtrace (GFR), byla podobná v obou skupinách pacientů ve třech letech po transplantaci.

Prospěšnost profylaktického podávání přípravku Zenapax hodnocená s ohledem na incidenci akutní renální rejekce po transplantaci ledvin nebyla spojena s nežádoucími klinickými následky včetně rozvoje post-transplantačního lymfoproliferativního onemocnění (PTLD) ve třetím roce po transplantaci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V klinických studiích zahrnujících pacienty po transplantaci allogenní ledviny, kteří dostávali celkem 5 dávek přípravku Zenapax 1 mg/kg vždy po 14 dnech, vzrůstala průměrná vrcholová sérová koncentrace (průměr ± standardní odchylka) mezi první dávkou (21 ±14 µg/ml) a pátou dávkou (32 ± 22 µg/ml). Průměrná ± standardní odchylka nejnižší sérové koncentrace před pátou dávkou byla 7,6 ± 4 µg/ml. Sérové hladiny v rozmezí 0,5 - 0,9 µg/ml jsou nutné k saturaci IL-2 receptorů a hladiny v rozmezí 5-10 µg/ml jsou potřebné k inhibici biologické aktivity zprostředkované interleukinem 2. Doporučený dávkovací režim daklizumabu udrží u většiny pacientů sérové koncentrace dostatečné k saturaci IL-2R alfa receptorů na aktivovaných T-lymfocytech po dobu déle než 90 dní po transplantaci. Tyto první tři měsíce po transplantaci jsou nejkritičtějším obdobím.

Předpokládaný terminální eliminační poločas daklizumabu se u pacientů po transplantaci allogenní ledviny pohybuje v rozmezí od 270 do 919 hodin (průměrně 480 hodin), což je ekvivalentní terminálnímu eliminačnímu poločasu udávanému pro lidský IgG, který se pohybuje v rozmezí 432-552 hodin (průměrně 480 hodin). Tuto skutečnost je možné přisoudit humanizaci proteinu.

Přípravek již není registrován

Populační farmakokinetická analýza prokázala, že systémová clearance daklizumabu je ovlivněna celkovou tělesnou hmotností, věkem, pohlavím, proteinurií a rasou.

Doporučené dávkování vztažené na tělesnou hmotnost pacienta (mg/kg) vychází z prokázaného vlivu tělesné hmotnosti na systémovou clearance daklizumabu a umožňuje udržovat expozici léku v mezích 30 % referenční expozice u skupin pacientů s širokou škálou demografických charakteristik. Žádné další úpravy dávkování na podkladě jiných proměnných (pohlaví, proteinurie, rasa a věk) nejsou u pacientů po transplantaci ledvin nutné.

Pediatričtí pacienti: Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti přípravku byly vyhodnocovány u 61 dětských pacientů, kterým byl podáván Zenapax v dávce 1 mg/kg i.v. každých 14 dnů, v celkovém počtu 5 dávek. K nárůstu nejvyšších sérových koncentrací (peak ± SD) došlo mezi první dávkou (16 ± 12 μg/ml) a pátou dávkou (21 ± 14 μg/ml). Medián sérové koncentrace před podáním páté dávky byl 5,0 ± 2,7 μg/ml. Tac podjednotka IL-2 receptoru byla saturována okamžitě po první dávce 1 mg/kg daklizumabu a zůstala saturována po dobu nejméně tří měsíců po transplantaci. Saturace Tac podjednotky IL-2 receptoru byla podobná jako u dospělých pacientů při stejném dávkovacím schématu.

Mezi přípravkem Zenapax a kyselinou mykofenolovou, která je aktivním metabolitem mykofenolát mofetilu (přípravek CellCept) nedochází k žádné farmakokinetické interakci.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Daklizumab byl dobře tolerován po i.v. nebo s.c. podání jednorázových dávek v rozmezí 50-125 mg/kg u myší, potkanů a králíků, i při podávání dávky 15 mg/kg po dobu 28 dnů u opic. U jedné z 18 opic došlo po podání daklizumabu k rozvoji anafylaktické reakce. Znatelné sérové koncentrace daklizumabu byly udržovány u všech opic kromě dvou, u kterých došlo k tvorbě protilátek proti daklizumabu. In vitro nebyla prokázána žádná zkřížená reaktivita mezi daklizumabem a lidskou kryosekcí (z 28 orgánů) v koncentraci až do 56 mg/ml, což prokazuje, že nedochází k žádné nespecifické vazbě. Ve standardních testech nebyla prokázána genotoxicita daklizumabu.

V neklinické studii reprodukční toxicity provedené s daklizumabem se prokázalo u opic makaků jávských zvýšené riziko časných prenatálních úmrtí ve srovnání s placebem. Data však ukazují na významné rozdíly mezi jednotlivými zvířaty a u daného druhu byly výsledky v rámci kontrolního rozmezí. Celková prenatální úmrtnost po dobu vlastní gestace se pohybovala v rozmezí 20 % až 45 %. Výskyt narození mrtvých plodů, císařských řezů a porodu pánevním koncem byl srovnatelný v kontrolní skupině a skupině léčené daklizumabem.

Ve stejné neklinické studii reprodukční toxicity, provedené s daklizumabem, byl čtyřem ze sedmi opic makaků jávských v období kojení podáván daklizumab v dávce pěti až desetinásobně vyšší (10 mg/kg), než je běžná dávka u člověka. U těchto opic se do mateřského mléka vylučovalo pouze velmi malé množství daklizumabu (0,17 až 0,28 % hladiny v séru samice).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80
Chlorid sodný
Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Kyselina chlorovodíková, koncentrovaná
Hydroxid sodný
Voda na injekce

Přípravek již není registrován

6.2 Inkompatibility

Nebyla pozorována žádná inkompatibilita mezi přípravkem Zenapax a vaky nebo infuzními sety z polyvinylchloridu.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po naředění je doporučeno okamžité podání přípravku. Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 24 hodin při 2 ºC - 8 °C nebo po dobu 4 hodin při 25 °C. Nicméně, z mikrobiologického hlediska by měl být připravený roztok spotřebován okamžitě. Přípravek, pokud je naředěn, není určen ke skladování, jestliže naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Pokud není spotřebován okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání přípravku plně v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

- Uchovávat v chladničce (2 ºC - 8 °C).
- Nezmrazovat.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Injekční lahvička o objemu 5 ml (sklo typu I). Balení po 1 nebo 3.

Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechen nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Zenapax NENÍ určen k přímému podání. Před nitrožilním podáním pacientovi je třeba Zenapax zředit 50 ml sterilního 0,9 % roztoku chloridu sodného. Roztok je třeba promíchat jemným převracením vaku či lahve (nikoli třepáním) tak, aby nedošlo k napěnění. Je třeba dbát na to, aby byla zajištěna sterilita připraveného roztoku, neboť přípravek neobsahuje žádné antimikrobiální ani bakteriostatické látky. Zenapax je bezbarvý roztok dodávaný v lahvičkách k jednomu použití. Parenterálně podávané přípravky by měly být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda jsou čiré, bez viditelných částic a změn zbarvení. Infuze by měla být podána intravenózně bezprostředně po naředění. Pokud došlo k aseptickému naředění, může být roztok uchováván po dobu 24 hodin v chladničce při teplotě 2 ºC – 8 °C nebo po dobu 4 hodin při 25 °C.

Do roztoku by neměly být přidávány žádné další léky ani substance, ani by žádné další léky neměly být podávány stejným intravenózním katetrem.

Přípravek již není registrován

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/098/001 (balení obsahující 1 injekční lahvičku)
EU/1/99/098/002 (balení obsahující 3 injekční lahvičky)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. února 1999
Datum prodloužení registrace: 14. dubna 2004

10. DATUM REVIZE TEXTU

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY REGISTRACE

Přípavek již není registrován

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zenapax 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
Daclizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Daclizumabum*……5 mg v 1 ml infuze

Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje 25 mg daklizumabu* (5 mg/ml).

*Rekombinantní humanizovaná IgGl anti-Tac protilátka produkovaná metodami rekombinantní DNA s pomocí buněčné linie odvozené od myších myelomových NSO buněk s glutaminsyntetázovým (GS) expresním systémem (NS_GSO).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, kyselina chlorovodíková koncentrovaná, hydroxid sodný, voda na injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 injekční lahvička o objemu 5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

K intravenóznímu podání, před použitím nutno zředit
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Přípravek již není registrován

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)
Chraňte před mrazem
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/098/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zenapax 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
Daclizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Daclizumabum*……5 mg v 1 ml infuse

Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje 25 mg daklizumabu* (5 mg/ml).

*Rekombinantní humanizovaná IgGl anti-Tac protilátka produkovaná metodami rekombinantní DNA s pomocí buněčné linie odvozené od myších myelomových NSO buněk s glutaminsyntetázovým (GS) expresním systémem (NS_GSO).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, kyselina chlorovodíková koncentrovaná, hydroxid sodný, voda na injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

3 injekční lahvičky o objemu 5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenóznímu podání, před použitím nutno zředit
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Přípravek již není registrován

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)
Chraňte před mrazem
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/098/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Zenapax 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
Daclizumabum

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

K intravenóznímu podání po naředění
Před použitím čtěte příbalovou informaci

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

5 ml

6. JINÉ

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE

Zenapax 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
Daclizumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám, a proto jej nedávejte žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Zenapax a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zenapax užívat
3. Jak se Zenapax užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravku Zenapax uchovávat
6. Další informace

Přípravek již není registrován

1. CO JE ZENAPAX A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Daklizumab patří do skupiny léčiv nazývaných imunosupresiva. Tato léčiva pomáhají potlačit přirozené obranné mechanizmy Vašeho organizmu vedoucí k odloučení transplantovaného orgánu.

Daklizumab je humanizovaná monoklonální protilátka produkovaná metodami rekombinantní DNA s pomocí buněčné linie odvozené od myších myelomových NSO buněk s glutaminsyntetázovým (GS) expresním systémem (NS_GSO). Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které rozpoznávají a váží se na další bílkoviny v těle nazývané antigeny. Daklizumab se váže na antigen, který se nachází na povrchu určitého typu bílých krvinek nazývaných T-lymfocyty. Tímto mechanizmem dochází k potlačení přirozené imunitní odpovědi organizmu, která by jinak mohla vést k odloučení transplantátu.

Zenapax se užívá k zabránění odloučení transplantovaných ledvin. Zenapax se užívá s dalšími imunosupresivními léky jako jsou cyklosporin a kortikosteroidy.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE ZENAPAX UŽÍVAT

Neužívejte Zenapax
- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na daklizumab nebo kteroukoli další složku přípravku
- jestliže kojíte

Přečtěte si, prosím, též bod týkající se užití přípravku v době kojení, který je uveden níže.

Zvláštní opatrnosti při použití Zenapaxu je zapotřebí
- jestliže jste někdy měl/a alergickou reakci na nějaký jiný imunosupresivní lék užívaný k potlačení přirozené obranyschopnosti organizmu.

Léčivé přípravky, které pomáhají utlumit přirozené obranné mechanizmy organizmu, mohou zvyšovat riziko vzniku nádorových nebo infekčních onemocnění. Zenapax nezvyšuje toto riziko, když je užíván v kombinaci s jinými imunosupresivními léky, včetně cyklosporinu a kortikosteroidů.

Po podání bílkovin se mohou objevit těžké alergické reakce. Alergické reakce po podání infuze přípravku Zenapax byly zaznamenány vzácně. Pokud by u Vás došlo k rozvoji takovéto reakce, lékař okamžitě zahájí vhodnou léčbu.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky
Před zahájením léčby, prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Tato skutečnost je velmi důležitá, protože při současném užívání více léků může dojít k vzájemnému zvyšování nebo naopak snižování jejich účinků. Z tohoto důvodu by Zenapax neměl být užíván s dalšími léky bez souhlasu Vašeho lékaře.

Těhotenství a kojení
Tento léčivý přípravek nesmíte užívat, pokud kojíte.

Tento léčivý přípravek nesmíte užívat v těhotenství, pokud Váš lékař neurčí, že přípravek je pro Vás nezbytný.

Zenapax může poškodit plod nebo kojené dítě. Pokud jste těhotná, kojíte, očekáváte těhotenství nebo pokud plánujete rodinu v blízké budoucnosti, ihned to sdělte svému lékaři.

Váš lékař Vám poradí, jakou antikoncepci máte používat před zahájením léčby přípravkem Zenapax, v průběhu léčby tímto přípravkem a 4 měsíce po podání poslední dávky tohoto přípravku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Nebylo prokázáno, že by Zenapax ovlivňoval schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

3. JAK SE ZENAPAX UŽÍVÁ

Přípravek Zenapax NENÍ určen k přímému podání. Před nitrožilním podáním pacientovi musí být přípravek zředěn 50 ml sterilního 0,9 % roztoku chloridu sodného.

Lékař Vám bude podávat vhodnou dávku přípravku (běžná dávka je 1 mg/kg tělesné hmotnosti) ve formě nitrožilní infuze trvající 15 minut. První dávka se podává během 24 hodin před transplantací. Dále obdržíte ještě další 4 dávky, a to v odstupu 14 dnů od každé další dávky. Léčebná kůra přípravkem Zenapax tedy zahrnuje celkem 5 dávek přípravku. Léčba trvá obvykle 8 týdnů.

Můžete také obdržet další dávku jeden den před či jeden den po plánovaném dni podání.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Zenapax nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže zaznamenáte jakýkoliv z následujících nežádoucích účinků, sdělte to ihned svému lékaři: kašel a obtížné dýchání, i během polohy vleže, zvracení, zmatenost nebo snížení množství moči oproti normálnímu stavu. K těmto nežádoucím účinkům může dojít během léčby přípravkem Zenapax. Tyto nežádoucí účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat okamžité lékařské ošetření.

Mezi velmi časté nežádoucí účinky (vyskytující se u 1 nebo více pacientů z 10) patří:
- poruchy spánku
- třes

Přípravek již není registrován

- bolest hlavy
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- dechové obtíže
- zácpa, průjem, zvracení, nevolnost nebo pálení žáhy
- bolest svalů a kloubů
- nadbytek tělesných tekutin (otok); otok nohou a rukou (periferní edém)
- problémy s hojením ran

Mezi časté nežádoucí účinky (vyskytující se u 1 až 10 pacientů ze 100) patří: zánět hrdla (faryngitida), rýma (rinitida), cukrovka, vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémie), přebytek tekutin, dehydratace, úzkost, deprese, závratě, pocit píchání špendlíky a jehlami, rozmazané vidění, rychlý srdeční tep (tachykardie), krvácení, vznik krevních sraženin (trombóza), nízký krevní tlak (hypotenze); nahromadění lymfatické tekutiny v jedné části těla (lymfokéla), závažná dechová nedostatečnost včetně situace, kdy pacient v noci leží (otok plic), výskyt tekutiny na plicích (pohrudniční výpotek), kolaps plic (atelektáza), nedostatek kyslíku v organismu (hypoxie), ucpaný nos, kašel, hlučné nebo abnormální zvuky při dýchání včetně chrupavých zvuků (chropy), nafouklý žaludek, bolest nebo nepříjemné pocity v oblasti žaludku, nadýmání, hemoroidy, vyrážka, svědění kůže, akné, noční pocení, zvýšené pocení, nadměrný růst ochlupení (hirsutismus), bolest zad, křeče svalů zejména na nohou, bolest kloubů (artralgie), bolest svalů (myalgie), bolest na hrudi, bolest obecně, únava, podráždění kůže v místě vpichu injekce, horečka, pocity chladu, celková slabost, bolest na bedrech a změny močení nebo obtíže s močením (hydronefróza), krev v moči, bolest při močení (dysurie), snížené množství vylučované moči (oligurie), bolest po chirurgickém výkonu.

Vzácně se mohou vyskytnout alergické reakce (přecitlivělost) na Zenapax.

Nežádoucí účinky,které se vyskytují častěji u dětí než u dospělých, jsou: průjem, bolest po chirurgickém výkonu, horečka, zvracení, vysoký krevní tlak, svědění kůže, infekce nosu a hrdla a infekce močových cest.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK ZENAPAX UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

Přípravek Zenapax nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a nálepce na injekční lahvičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Zenapax obsahuje

- Léčivou látkou je daklizumab.
- Pomocnými látkami jsou: polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, kyselina chlorovodíková koncentrovaná, hydroxid sodný, voda na injekce.

Přípravek již není registrován

Jak Zenapax vypadá a co obsahuje toto balení

Zenapax 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku je čirá, bezbarvá až mírně nažloutlá tekutina, dodávaná v injekčních lahvičkách obsahujících 5 ml roztoku. Jedna injekční lahvička s 5 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje 25 mg daklizumabu.

Zenapax je dostupný v balení obsahujícím 1 nebo 3 injekční lahvičky.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodutní o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci
Roche Registration Limited,
6 Falcon Way,
Shire Park,
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

Přípavek již není registrován

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMEA): http://www.emea.eu.int/

Přípravek již není registrován