

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zenarax 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Даклизумаб\* (*daclizumab*) .....5 mg в 1 ml инфузия

Един флакон от 5 ml съдържа 25 mg даклизумаб\* (5 mg/ml)

\* Рекомбинантно хуманизирано IgG1 анти-*Tac* антитяло, произведено чрез рекомбинантна ДНК технология в NSO миеломна клетъчна линия на мишки при използване на система на експресия (NS\_GSO) с глутамин синтетаза (GS).

Помощни вещества:

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистра до леко опалесцентна, безцветна до бледо жълтеникава течност.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Zenarax е показан за профилактика на остро органно отхвърляне при алогенна бъбречна трансплантация *de novo* и трябва да се използва едновременно с имunosупресивни схеми на лечение, включващи циклоспорин и кортикостероиди, при пациенти, които не притежават висок имунитет.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Zenarax трябва да се изписва само от лекари, които имат опит в прилагането на имunosупресивна терапия след органна трансплантация.

Препоръчаната доза Zenarax при възрастни и пациенти в детска възраст е 1 mg/kg. Обемът от Zenarax, съдържащ необходимата доза, се добавя към 50 ml стерилен 0,9% разтвор на натриев хлорид и се прилага интравенозно за около 15 минути. Може да се приложи през периферна или централна вена.

Първоначално Zenarax трябва да се приложи в рамките на 24 часа преди трансплантацията. Всяка следваща доза трябва да се прилага през интервал от 14 дни, до общо пет дози.

#### Пациенти в напреднала възраст

Опитът със Zenarax при пациенти в напреднала възраст (над 65 години) е ограничен поради малкия брой по-възрастни пациенти, които се подлагат на бъбречна трансплантация, но въпреки това няма данни, че при пациентите в напреднала възраст се изисква различна дозировка в сравнение с по-младите пациенти.

#### Пациенти с тежко бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

#### Пациенти с тежко чернодробно увреждане

Няма данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Инструкциите за приготвянето на инфузиите на Zenarax са описани в точка 6.6.

#### **4.3 Противопоказания**

Zenarax е противопоказан при пациенти с установена свръхчувствителност към даклизумаб или някое от помощните вещества на този продукт (вж. точка 6.1).

Zenarax е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.6).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Няма опит с прилагане на Zenarax при пациенти, които притежават висок имунитет.

Могат да възникнат анафилактични реакции след прилагане на протеини. Рядко се съобщава за тежки, остри реакции на свръхчувствителност (с начало до 24 часа) при първоначално и следващо приложение на Zenarax. Клиничните прояви на тези реакции включват: хипотензия, тахикардия, хипоксия, диспнея, хрипове, оток на ларинкса, белодробен едем, зачервяване на кожата, диафореза, повишаване на температурата, обрив и сърбеж. Поради това би трябвало да има на разположение за незабавно приложение лекарства за овладяване на тежки реакции на свръхчувствителност.

При пациенти на имunosупресивна терапия след трансплантация съществува повишен риск от развитие на лимфопролиферативни заболявания (ЛПЗ) и опортюнистични инфекции. Въпреки че Zenarax е имunosупресивно лекарство, при пациентите, лекувани със Zenarax, досега не е наблюдавано повишаване на ЛПЗ или опортюнистични инфекции.

Няма опит с втори или следващи курсове на лечение със Zenarax при реципиенти с трансплантация.

В едно едноцентрово рандомизирано, контролирано клинично изпитване при реципиенти със сърдечна трансплантация с цел сравнение на Zenarax с плацебо всеки продукт е бил прилаган в комбинация с микофенолат мофетил (CellCept 1,5 g два пъти дневно), циклоспорин и кортикостероиди, като сред пациентите, получавали Zenarax, са наблюдавани повече инфекции, свързани със смърт. На първата година след трансплантацията 14 от 216 пациенти (6,5%), получавали Zenarax, и 4 от 207 (1,9%) от пациентите, получавали плацебо, са починали от инфекция; разликата е 4,6% (95% доверителен интервал: 0,3%, 8,8%). От тези 14 пациенти със Zenarax, 4 са починали след повече от 90 дни след получаване на последната доза Zenarax, което прави малко вероятна възможността Zenarax да играе някаква роля в инфекцията, свързана със смъртта. Като цяло, приложението на лечение с поликлонални антилимфоцитни антитела (ОКТ3, АТГ, АТГАМ) е било подобно при пациенти, които са получавали Zenarax, и пациенти, получавали плацебо – съответно 18,5% и 17,9%. От 40 пациенти, получавали и Zenarax и антилимфоцитна терапия, обаче, 8 (20,0%) са починали, докато от 37 пациенти, лекувани и с плацебо и антилимфоцитна терапия, са починали 2 (5,4%). Едновременното приложение на Zenarax и друга терапия с антилимфоцитни антитела в условията на интензивна имunosупресия с циклоспорин, микофенолат мофетил и кортикостероиди може да бъде фактор, водещ до фатална инфекция.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Тъй като Zenarax е имуноглобулин, не се очакват лекарствени взаимодействия на метаболитно ниво.

Следните лекарства, които се прилагат при трансплантация, са прилагани в клинични изпитвания със Zenарак без данни за взаимодействия: циклоспорин, микофенолат мофетил, ганцикловир, ацикловир, такролимус, азатиоприн, антитимоцитен имуноглобулин, муромонаб-CD3 (ОКТ3) и кортикостероиди.

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употреба на даклизумаб при бременни жени. Проучване върху маймуни *супомолгус* не е показало тератогенни ефекти, но е наблюдавано повишение на ранните пренатални загуби, които се отразяват в спонтанната честота на абортите по анамнестични данни (вж. точка 5.3). Клиничното значение не е известно.

Zenарак не трябва да се използва при бременни жени, освен в случай на категорична необходимост.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод за контрацепция по време на лечение със Zenарак и да продължават да го прилагат още 4 месеца след получаване на последната доза Zenарак.

##### Кърмене

Даклизумаб се отделя в кърмата на маймуни *супомолгус* (вж. точка 5.3). Не е известно дали даклизумаб се отделя в кърмата при човека. Все пак, поради възможното вредно въздействие върху новороденото, кърменето е противопоказано по време на лечението и до 4 месеца след получаване на последната доза Zenарак.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zenарак не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на Zenарак е проучен в сравнение с плацебо при пациенти, които са лекувани едновременно с имunosупресивни схеми на лечение, съдържащи циклоспорин и кортикостероиди самостоятелно, с добавяне на азатиоприн или на микофенолат мофетил. Данните от четирите проучвания (O14392, O14393, O14874 и O15301) са показали, че честотата и видът на нежеланите събития са били подобни при пациентите, получавали плацебо и при пациентите, лекувани със Zenарак. Нежелани събития са съобщени при 95% от пациентите, получавали плацебо, и при 96% от лекуваните с даклизумаб. Тежки нежелани събития са съобщени при 44,4% от пациентите в групата, получавала с плацебо, и 39,9% от пациентите в групата, лекувана със Zenарак.

Нежеланите събития, които възникват с честота  $\geq 2\%$  през първите 3 месеца след трансплантацията при пациентите от всяка група, са изброени по-долу.

В системо-органните класове нежеланите реакции се изброяват в зависимост от тяхната честота като са използвани следните категории: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10000$ ), с неопределена честота (не могат да бъдат оценени според съществуващите данни). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Системо-органни класове	Категория според честотата	Нежелано събитие	Zenарак (%) n=336	Плацебо (%) n=293
-------------------------	----------------------------	------------------	----------------------	----------------------

Системо-органи класове	Категория според честотата	Нежелано събитие	Zenarax (%) n=336	Плацебо (%) n=293
Инфекции и инфестации	Чести	Фарингит	2,4	3,8
		Ринит	3,0	3,1
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Захарен диабет	3,3	4,8
		Претоварване с течности	3,3	5,8
		Дехидратация	3,0	3,1
Психични нарушения	Много чести	Безсъние	12,5	13,7
	Чести	Депресия	3,3	2,0
		Тревожност	2,1	5,5
Нарушения на нервната система	Много чести	Тремор	19,3	15,7
		Главоболие	15,5	14,7
	Чести	Замайване	5,1	4,4
		Парестезия	3,6	0,9
Нарушения на очите	Чести	Замъглено виждане	2,7	4,4
Сърдечни нарушения	Чести	Тахикардия	6,5	6,8
Съдови нарушения	Много чести	Хипертония (вкл. влошена)	32,1	27,7
	Чести	Хипотония	8,6	10,2
		Кръвоизлив	7,4	10,6
		Лимфоцеле	7,4	6,5
		Тромбоза	5,4	4,4
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Диспнея	11,9	15,4
	Чести	Белодробен едем	6,3	4,4
		Плеврален излив	2,1	1,4
		Ателектаза	3,3	3,8
		Хипоксия	2,7	3,1
		Конгестия на дихателните пътища	3,3	3,8
		Хрипове	3,3	1,4
		Кашлица	5,1	4,8
		Абнормни дихателни звуци	2,7	1,7
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Запек	34,8	37,9
		Диария	15,2	16,4
		Повръщане	14,9	14,3
		Гадене	27,4	25,9
		Диспепсия (вкл. пирозис)	15,1	14,7
	Чести	Абдоминална дистензия	5,7	4,4
		Гастрит	2,4	0,7
		Коремна болка	9,8	13,0
		Болка в горните отдели на корема (епигастрална болка)	5,4	3,8
		Хемороиди	2,1	0,7
		Метеоризъм	3,9	4,1
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив	3,3	4,4
		Акне	8,9	7,2
		Сърбеж	3,9	5,8
		Нощно изпотяване	2,1	2,0
		Хиперхидроза	2,1	1,7
		Хирзутизъм	4,8	2,0
Нарушения на мускулно-скелетната и костна система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка	12,3	12,5
	Чести	Болка в гърба	6,5	8,2
		Мускулни спазми	2,4	1,4
		Артралгия	2,7	2,7
		Миалгия	2,1	1,0
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток	15,8	18,4
		Оток в крайниците	28,0	30,0
		Влошено зарастване на рани (без инфекция)	12,2	10,2
	Чести	Болка в гръдния кош	8,6	8,9

Системо-органични класове	Категория според честотата	Нежелано събитие	Zenarax (%) n=336	Плацебо (%) n=293
		Болка	7,1	8,2
		Умора	7,4	9,6
		Реакция на мястото на приложение	4,8	5,1
		Пирексия	5,4	10,2
		Астения	3,3	2,7
		Втрисане	3,0	5,1
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречна недостатъчност	3,6	3,3
		Бъбречна тубулна некроза	7,4	6,8
		Хидронефроза	2,1	4,4
		Бъбречно нарушение (увреждане)	4,5	7,8
		Кървене от пикочните пътища	2,1	3,4
		Задръжка на урина	2,1	3,1
		Нарушение на пикочните пътища	2,7	2,4
		Олигурия	9,5	10,6
		Дизурия	6,0	12,3
Наранявания, отравяния	Чести	Посттравматична болка	20,8	20,1

*Честота на злокачествени заболявания:* Три години след лечението честотата на злокачествените заболявания е била 7,8% в групата с плацебо в сравнение с 6,4% в групата със Zenarax. Прибавянето на Zenarax не е повишило броя на пост-трансплантационните лимфоми, които са възникнали с честота 1,5% в групата с плацебо и 0,7% в групата, лекувана със Zenarax.

*Хипергликемия:* Не са наблюдавани необичайни разлики в резултатите от хематологичните или биохимичните лабораторни тестове между групите с плацебо и Zenarax с изключение на кръвната глюкоза на гладно. Кръвната глюкоза на гладно е била измервана при малък брой пациенти с плацебо и със Zenarax. Общо 16% (10 от 64 пациенти) в групата с плацебо и 32% (28 от 88 пациенти) от лекуваните със Zenarax са имали високи стойности на глюкоза в кръвта на гладно. Повечето от тези високи стойности са наблюдавани или на първия ден след трансплантацията, когато пациентите са получавали високи дози кортикостероиди или при пациенти с диабет.

Смърт, настъпила в първите 6 месеца след трансплантацията, се съобщава при 3,4% в групата с плацебо и при 0,6% в групата, лекувана със Zenarax. Смъртността за дванадесетмесечен период е била 4,4% в групата с плацебо и 1,5% в групата, лекувана със Zenarax.

Инфекции, включително вирусни инфекции, гъбични инфекции, бактериемия, септицемия и пневмония, са наблюдавани при 72% от пациентите с плацебо и при 68% от пациентите, лекувани със Zenarax. Видът на съобщаваните инфекции е бил подобен и в групата със Zenarax, и с плацебо. Инфекция, причинена от цитомегаловирус, е била съобщавана при 16% от пациентите в групата с плацебо и при 13% от пациентите в групата със Zenarax.

В редки случаи са били съобщавани тежки реакции на свръхчувствителност след приложение на Zenarax (вж. точка 4.4).

Пациенти в детска възраст: Доказано е, че профилът на безопасност при употребата на Zenarax при пациенти в детска възраст е сравним с този при възрастните пациенти. Следните нежелани събития, обаче, са възниквали по-често при пациенти в детска възраст: диария (41%), постоперативна болка (38%), фебрилитет (33%), повръщане (33%), хипертензия (28%), сърбеж (21%) и инфекции на горните дихателни пътища (20%) и на пикочните пътища (18%).

#### 4.9 Предозиране

Не е определена максималната поносима доза при пациенти, а при животни, третирани със Zenarax, не е било възможно да се достигне такава доза. На пациенти с костно-мозъчна трансплантация е прилагана доза от 1,5 mg/kg без проява на нежелани събития. При проучване на токсичността при еднократно приложение на мишки е прилагана доза от 125 mg/kg интравенозно, без да са наблюдавани данни за токсичност.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имunosупресивни лекарствени продукти, АТС код: L04A A08

#### Клинична фармакология

Zenarax съдържа даклизумаб, рекомбинантно, хуманизирано IgG1 анти-*Tac* антитяло и действа като антагонист на рецептора на интерлевкин-2 (IL-2). Даклизумаб се свързва високо специфично с алфа- или *Tac*-субединицата на високо афинитетния IL-2 рецепторен комплекс (експресирани върху активирани Т клетки), като инхибира свързването и биологичната активност на IL-2. Прилагането на Zenarax потиска IL-2-медираното активиране на лимфоцитите, представляващо критичен път от клетъчния имуноен отговор при отхвърляне на алотрансплантати. В препоръчаната схема на дозиране, при повечето пациенти, даклизумаб насища *Tac* рецепторите за около 90 дни. Антитела към даклизумаб са се развили при приблизително 9% от пациентите, лекувани в клиничните изпитвания със Zenarax, но те изглежда не са повлияли ефикасността, безопасността, серумните нива на даклизумаб или някой друг изследван клинично значим параметър.

Не са наблюдавани съществени промени в броя или клетъчния фенотип на циркулиращите лимфоцити с fluorescence-activated cell sorter (FACS) анализ, с изключение на очаквания преходен спад в броя на *Tac*<sup>+</sup> клетките.

#### Комбинирана терапия при пациенти с бъбречна алоприсадка

При клинични проучвания фаза III Zenarax е бил добавен към стандартна имunosупресивна схема на лечение с циклоспорин (5 mg/kg) и стероиди (преднизон или метилпреднизолон), със или без добавяне на азатиоприн (4 mg/kg).

Двете клинични изпитвания са показали статистически значимо превъзходство спрямо плацебо при намаляване честотата на остро отхвърляне на бъбречната алоприсадка до шест месеца след трансплантацията, което е потвърдено чрез биопсия. При сборните данни разликата в остро отхвърляне, потвърдено чрез биопсия, е останала статистически значима една година след трансплантацията (43% в сравнение с 28%). Честотата на преживяемост три години след присаждането е била значимо по-висока сред пациентите, които не са получили остро отхвърляне през първата година след трансплантацията (n=345) в сравнение с получилите остро отхвърляне през първата година (n=190), независимо от лечението. Разликата в тригодишната преживяемост на присадката не е била значима между плацебо и даклизумаб в клиничното изпитване с три имunosупресора (83% срещу 84%) или в клиничното изпитване с два имunosупресора (78% срещу 82%). Разликата в тригодишната преживяемост на пациентите е била значима между плацебо и даклизумаб в клиничното изпитване с два имunosупресора (88% срещу 96%; p = 0,017), но не и в клиничното изпитване с три имunosупресора (94% срещу 92%).

Бъбречната функция, оценена чрез серумния креатинин и скоростта на гломерулната филтрация (GFR), е била подобна в двете групи три години след трансплантацията.

Благоприятният ефект на профилактиката със Zenarax върху честотата на остро отхвърляне след бъбречна трансплантация не е бил свързан с нежелани клинични последици, включително

развитие на посттрансплантационно лимфопролиферативно заболяване (PTLD), три години след трансплантацията.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

В клинични проучвания при пациенти с аlogenна бъбречна присадка, лекувани със Zenarax от 1 mg/kg през 14 дни, до общо 5 дози, средните максимални серумни концентрации (средно  $\pm$  стандартното отклонение) са се повишила между първата ( $21 \pm 14 \mu\text{g/ml}$ ) и петата доза ( $32 \pm 22 \mu\text{g/ml}$ ). Средното  $\pm$  стандартното отклонение на най-ниската серумна концентрация преди петата доза е била  $7,6 \pm 4,0 \mu\text{g/ml}$ . За насищане на IL-2 рецептора са необходими серумни нива от 0,5 до 0,9  $\mu\text{g/ml}$ , а за потискане на IL-2 – медираната биологична активност – нива от 5-10  $\mu\text{g/ml}$ . Препоръчаната схема на лечение с даклизумаб поддържа при по-голямата част от пациентите серумни концентрации, осигуряващи насищане на IL-2R алфа рецепторите върху активираните T-лимфоцити за повече от 90 дни след трансплантацията. Първите три месеца след трансплантацията са най-критичният период.

Изчисленият терминален елиминационен полуживот на даклизумаб при пациенти с бъбречна алоприсадка е от 270 до 919 часа (средно 480 часа) и е еквивалентен на този, установен за човешки IgG, който варира от 432 до 552 часа (средно 480 часа). Това се отдава на хуманизирането на протеина.

Популационният фармакокинетичен анализ е показал, че системният клирънс на даклизумаб се влияе от общото телесно тегло, възрастта, пола, протеинурията и расата.

Идентифицираното влияние на телесното тегло върху системния клирънс подкрепя подхода за дозиране на Zenarax въз основа на mg/kg телесно тегло и поддържа експозицията на лекарството в границите на 30% от референтната експозиция за групи пациенти с широка гама демографска характеристика. При пациенти с бъбречна алоприсадка не се налага корекция на дозата във връзка с другите установени фактори (пол, протеинурия, раса и възраст).

Пациенти в детска възраст: Фармакокинетичните и фармакодинамичните свойства са били оценявани при 61 пациенти в детска възраст, лекувани с доза от 1 mg/kg Zenarax интравенозно през 14 дни, до общо 5 дози. Максималните серумни концентрации (максимум  $\pm$  SD) са се повишили между първата доза ( $16 \pm 12 \mu\text{g/ml}$ ) и петата доза ( $21 \pm 14 \mu\text{g/ml}$ ). Средната минимална серумна концентрация преди петата доза е била  $5,0 \pm 2,7 \mu\text{g/ml}$ . Tас-субединицата на IL-2 рецептора се е наситила веднага след първата доза от 1,0 mg/kg даклизумаб, като насищането се е запазило за не по-малко от първите три месеца след трансплантацията. Насищането на Tас-субединицата на IL-2 рецептора е била подобна на наблюдаваната при възрастни пациенти, получаващи същата схема на приложение.

Няма взаимодействие на фармакокинетично ниво между Zenarax и микофенолова киселина, активният метаболит на микофенолат мофетил (CellCept).

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Даклизумаб е бил понесен добре след еднократно, интравенозно болус или подкожно приложение, вариращо от 50 до 125 mg/kg при мишки, плъхове и зайци, а след 28-дневно приложение и на маймуни в доза 15 mg/kg. Една от 18 маймуни е развила анафилактична реакция към даклизумаб. Били са поддържани измерими серумни нива на даклизумаб, с изключение на 2 от осемнадесетте маймуни, които развили анти-даклизумаб антители. Няма неспецифично свързване на даклизумаб, което личи от липсата на кръстосана реактивност *in vitro* между даклизумаб и замразени срези от човешки органи (28 органа), при концентрации до 56 mg/ml. Даклизумаб не е бил генотоксичен при стандартните тестове.

Неклинично проучване на репродуктивната токсичност с даклизумаб е показало повишен риск от ранни пренатални загуби при маймуни *suboptimalis* в сравнение с плацебо. Данните показват обаче значителна интериндивидуална вариабилност при животните, като те са били в рамките



на историческата контрола за този вид. Общите пренатални загуби за целия гестационен период варират от 20% до 45%. Честотата на мъртви раждания, цезарево сечение и раждане със седалищно предлежание в контролната и третираните групи е била сравнима.

В същото предклинично проучване на репродуктивната токсичност с даклизумаб, при четири от седем кърмещи маймуни *супомолгус*, третирани с доза 5 – 10 пъти по-голяма от нормалната доза за човека (10 mg/kg), е установено секретиране на много ниски нива даклизумаб (0,17 – 0,28% от серумните нива на майката) в кърмата.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Полисорбат 80  
Натриев хлорид  
Натриев дихидрогенфосфат, безводен  
Динатриев фосфат, безводен  
Хлороводородна киселина, концентрирана  
Натриев хидроксид  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Не е наблюдавана несъвместимост между Zenarax и саковете от поливинил хлорид или системите за инфузия.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

Препоръчва се незабавна употреба след разреждане. Доказана е химичната и физичната стабилност в продължение на 24 часа при 2°C до 8°C или за 4 часа при 25°C. От микробиологична гледна точка обаче разрежданият продукт трябва да се използва веднага. Продуктът не е предназначен да се съхранява след разреждане, освен ако разреждането не се извърши при контролирани и валидирани асептични условия. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употребата му са отговорност на потребителя.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
- Да не се замразява.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от светлина.

### **6.5 Данни за опаковката**

5 ml във флакон (стъкло тип I). Опаковки по 1 или 3 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Инструкции за употреба и работа

Zenarax HE е предназначен за директно инжектиране. Той трябва да се разрежда с 50 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид, преди да се приложи интравенозно на пациентите. Когато се приготвя разтворът, не разклащайте, а леко обърнете сака, за да се избегне образуването на пяна. Трябва да се съблюдава стерилност при приготвяне на разтвора, тъй като лекарственият продукт не съдържа антимикуробни консерванти или бактериостатични продукти. Zenarax представлява безцветен разтвор, предлаган във флакон за еднократна употреба. Парентерално прилаганите лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално преди въвеждането им за наличие на частици или промяна на цвета. След като бъде приготвена, инфузията трябва да се приложи интравенозно веднага. Ако се разрежда асептично, тя може да се съхранява в продължение на 24 часа в хладилник между 2<sup>0</sup>C -8<sup>0</sup>C или в продължение на 4 часа при 25<sup>0</sup>C.

Други лекарства/субстанции не трябва да се добавят или вливат едновременно през същата интравенозна система.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/99/098/001 (опаковка от един флакон)  
EU/1/99/098/002 (опаковка от 3 флакона)

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване за употреба: 26 февруари 1999  
Дата на подновяване: 14 април 2004

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологичното активно вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

**B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, раздел 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zenarax 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
Daclizumab

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Даклизумаб\* .....5 mg в 1 ml инфузия.

Един флакон от 5 ml съдържа 25 mg даклизумаб\* (5 mg/ml).

\* Рекомбинантно хуманизирано IgG1 анти-*Tac* антитяло, произведено чрез рекомбинантна ДНК технология в NSO миеломна клетъчна линия на мишки при използване на система на експресия (NS\_GSO) с глутамин синтетаза (GS).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Полисорбат 80, натриев хлорид, безводен натриев дихидрогенфосфат, безводен динатриев фосфат, концентрирана хлороводородна киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 флакон от 5 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интравенозно приложение, за инфузия след разреждане  
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C)

Да не се замразява

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/99/098/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zenarax 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
Daclizumab

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Даклизумаб\* .....5 mg в 1 ml инфузия.

Един флакон от 5 ml съдържа 25 mg даклизумаб\* (5 mg/ml).

\* Рекомбинантно хуманизирано IgG1 анти-*Tac* антитяло, произведено чрез рекомбинантна ДНК технология в NSO миеломна клетъчна линия на мишки при използване на система на експресия (NS\_GSO) с глутамин синтетаза (GS).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Полисорбат 80, натриев хлорид, безводен натриев дихидрогенфосфат, безводен динатриев фосфат, концентрирана хлороводородна киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

3 флакона от 5 ml всеки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интравенозно приложение, за инфузия след разреждане  
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C)

Да не се замразява

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/99/098/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Zenarax 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
Daclizumab

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

За интравенозно приложение след разреждане  
Преди употреба прочетете листовката

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

5 ml

**6. ДРУГО**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**Б. ЛИСТОВКА**

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Zenarax 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
Daclizumab (Даклизумаб)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.**

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

**В тази листовка:**

1. Какво представлява Zenarax и за какво се използва
2. Преди да използвате Zenarax
3. Как да използвате Zenarax
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Zenarax
6. Допълнителна информация

### 1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ZENARAX И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Даклизумаб принадлежи към група лекарства, наречени имunosупресори. Тези лекарства помагат да се потисне естествената реакция на Вашия организъм за отхвърляне на трансплантирания Ви орган.

Даклизумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, произведено чрез рекомбинантна ДНК технология в NSO миеломна клетъчна линия на мишки при използване на система на експресия (NS\_GSO) с глутамин синтетаза (GS). Моноклоналните антитела представляват белтъци, които разпознават и свързват други уникални белтъци в организма, наречени антигени. Даклизумаб се свързва с антиген, разположен върху повърхността на специфични бели кръвни клетки, наречени Т-лимфоцити. Така се потиска естественият имунен отговор на организма, който иначе би могъл да причини отхвърляне на трансплантата.

Zenarax се използва, за да предотврати отхвърлянето от организма Ви на трансплантирани бъбреци. Zenarax се използва едновременно с други имunosупресивни лекарства, включително циклоспорин и кортикостероиди.

### 2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ZENARAX

**Не използвайте Zenarax**

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към даклизумаб или към някоя от останалите съставки на Zenarax.
- ако кърмите.

Моля, прочетете по-долу раздела за кърмене.

**Обърнете специално внимание при употребата на Zenarax**

- ако Вие някога сте имали алергична реакция към други имunosупресивни лекарства, които помагат да се потиснат естествените защитни механизми на организма.

Лечението с лекарства, които помагат да се подтисне естествените защитни механизми на организма, може да увеличи риска от развитие на злокачествени заболявания или инфекции. Zenarax не повишава този риск, когато се прилага заедно с други имunosупресивни лекарства, включително циклоспорин и кортикостероиди.

След прилагане на белтъци може да се развият сериозни алергични реакции. Алергични реакции след инфузия на Zenarax се съобщават рядко. В случай, че Вие развиете алергична реакция, Вашият лекуващ лекар ще проведе необходимото лечение.

#### **Употреба на други лекарства**

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Това е изключително важно, тъй като приемането на повече от едно лекарство по едно и също време може да усилва или да отслаби ефекта на лекарствата, които приемате. Поради това, Zenarax не трябва да се приема с други лекарства без съгласието на Вашия лекар.

#### **Бременност и кърмене**

Не трябва да прилагате това лекарство, ако кърмите.

Не трябва да прилагате това лекарство, ако сте бременна освен ако Вашият лекар не прецени, че това е необходимо.

Zenarax може да увреди нероденото дете или кърмачето. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако сте бременна, ако кърмите, ако забременеете или ако възнамерявате да създадете семейство в близко бъдеще.

Вашият лекуващ лекар ще Ви посъветва да използвате средства за предпазване от бременност преди началото на лечението със Zenarax, по време на лечението със Zenarax и допълнително още 4 месеца след последната доза Zenarax.

#### **Шофиране и работа с машини**

Няма данни, които да сочат, че Zenarax оказва влияние върху способността да се шофира или да се работи с машини.

### **3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ZENARAX**

Zenarax HE е предназначен за директно инжектиране. Той трябва да се разрежда с 50 ml 0,9% стерилен разтвор на натриев хлорид, преди да се приложи на пациентите.

Медицински специалист ще Ви приложи подходящата доза (обикновено 1 mg/kg телесно тегло) под формата на интравенозна инфузия с продължителност над 15 минути. Първата доза се прилага до 24 часа преди трансплантацията. Ще получите 4 последователни дози през интервал между тях от 14 дни. За пълен курс на лечение трябва да получите общо 5 дози Zenarax. Един курс на лечение обикновено продължава 8 седмици.

Всяка следваща инфузия може да бъде направена един ден преди или след заплануваната дата.

Ако имате допълнителни въпроси относно употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

Както всички лекарства, Zenarax може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако забележите проява на някоя от следните нежелани реакции: кашлица и задух, включително и в легнало положение, повръщане, объркване или отделяне на по-малко урина от обикновено. Тези нежелани реакции може да се проявят при прилагане на Zenarax. Тези нежелани реакции могат да бъдат сериозни и може да се нуждаете от спешна лекарска помощ.

Много чести нежелани реакции (които възникнат при 1 или над 10 пациенти) са:

- проблеми със съня
- треперене (тремор)
- главоболие
- високо кръвно налягане (хипертония)
- задух
- запек; диария; повръщане; гадене или киселини в стомаха
- болка в ставите и мускулите
- излишък от течност в тялото (оток); подуване на ръцете и краката (оток на крайниците)
- трудно зараване на рани

Чести нежелани реакции (които възникнат между 1 и 10 пациенти на 100 души) са: възпаление на гърлото (фарингит); хрема (ринит); захарен диабет; повишена кръвна захар (хипергликемия); задръжка на течности; дехидратация; безпокойство; депресия; замайване; усещане за боцкане; замъглено виждане; ускорен сърдечен ритъм (тахикардия); кървене (кръвоизлив); кръвни съсиреци (тромбоза); ниско кръвно налягане (хипотония); събиране на лимфна течност в някоя част на тялото (лимфоцеле); тежка форма на задух, включително и в покой нощем (белодробен оток); течност в белите дробове (плеврален излив); бъбречно нарушение (ателектаза); недостиг на кислород в организма (хипоксия); конгестия; кашлица; шумни или абнормни дихателни звуци, включително хрипящи звуци при дишане (хрицове); подуване на стомаха; стомашна болка или дискомфорт; метеоризъм; хемороиди; обрив; сърбежи по кожата; акне; нощно изпотяване; засилено изпотяване; нежелано окосмяване (хирзутизъм); болка в гърба; мускулни крампи, особено в краката; болка в ставите (артралгия); болка в мускулите (миалгия); болка в гръдния кош; обща болка; уморяемост; възпаление на кожата на мястото на инжектиране; повишена температура; втрисане; обща слабост; болка в слабините и промяна или затруднено уриниране (хидронефроза); кръв в урината; болка при уриниране (дизурия); отделяне на по-малко урина (олигурия); болка след операция.

Рядко може да възникнат алергични реакции (свръхчувствителност) към Zenarax.

Някои нежелани реакции е по-вероятно да възникнат при деца отколкото при възрастни и те включват диария, болка след операция, повишена температура, повръщане, високо кръвно налягане, сърбежи по кожата, инфекции на носа и гърлото, и пикочни инфекции.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

## **5. СЪХРАНЕНИЕ НА ZENARAX**

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

Не използвайте Zenarax след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на флакона след съкращението Годен до Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

### Какво съдържа Zenарax

- Активната съставка е даклизумаб.
- Другите съставки са полисорбат 80, натриев хлорид, безводен натриев дихидрогенфосфат, безводен динатриев фосфат, концентрирана хлороводородна киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции

### Как изглежда Zenарax и какво съдържа опаковката

Zenарax 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор е бистра, безцветна до бледо жълтеникава течност и се предлага във флакони, които съдържат 5 ml разтвор. Един флакон от 5 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 25 mg даклизумаб.

Zenарax се предлага в опаковки от 1 или 3 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

#### Притежател на разрешението за употреба

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

#### Производител

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### Magyarország

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

#### Česká republika

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

#### Malta

(See United Kingdom)

#### Danmark

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

#### Nederland

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



**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 112 401

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Дата на последно одобрение на листовката**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.eu.int/>