

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zenapax 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Daklitsumab*.....5 mg 1 ml lahuse kohta

Üks viaal sisaldab 25 mg daklitsumabi* 5 ml lahuses (5 mg/ml).

*Rekombinantne humaniseeritud IgG1 anti-Tac antikeha, mis on toodetud hiire NSO müeloomirakkudes kasutades glutamiinsüntetaasi (GS) ekspressiooni süsteemi (NS GSO) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiained:

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge või kergelt opalestseeruv, värvitu või kergelt kollakas vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zenapax on näidustatud ägeda äratõukereaktsiooni profülaktikaks *de novo* allogeense neerutrantsplaatatsiooni korral koos immunosupressiivse raviga, mh tsüklosporiin ja kortikosteroidid madalalt immuniseeritud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zenapax'i tohivad määrata vaid organtransplaatatsioonijärgse immunosupressiivse ravi kogemusega arstid.

Zenapax'i soovitatav annus täiskasvanutele ja lastele on 1 mg/kg. Vajalik annus Zenapax'i lisatakse 50 ml steriilsele 0,9% naatriumkloriidi lahusele ja manustatakse veeni 15-minutilise infusioonina. Infusiooniks võib kasutada perifeerset või tsentraalset veeni.

Zenapax'i esimene annus tuleb manustada 24 tundi enne transplaatatsiooni. Teine ja järgnevad annused tuleb manustada 14-päevaste intervallidega, kokku 5 annust.

Eakad

Zenapax'i kasutamise kogemus eakatel (üle 65 aastastel) patsientidel on vähene, kuna eakatele isikutele tehakse harva neerutrantsplaatatsiooni, kuid samas puuduvad tõendid, et eakatel patsientidel oleks nõutav noorematest patsientidest erinev annustamine.

Raske neerupuudulikkusega patsiendid

Raske neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Raske maksapuudulikkusega patsiendid

Raske maksapuudulikkusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Juhised Zenapax infusioonilahuse valmistamiseks on toodud lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Zenapax on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus daklitsumabi või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes (vt lõik 6.1).

Zenapax on rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Puuduvad kogemused Zenapax´i kasutamisest tugevasti immuniseeritud patsientidel.

Proteiinide manustamise järgselt võivad tekkida anafülaktilised reaktsioonid. Zenapax´i manustamise järgselt on harva kirjeldatud nii esmaseid kui korduvaid raskekujulisi ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (algus 24 tunni jooksul). Ülitundlikkusreaktsioonide kliinilised sümptomid on hüpotensioon, tahhükardia, hüpoksia, düspnoe, vilistav hingamine, kõriturse, kopsuturse, kuumahood, diafoores, kehatemperatuuri tõus, lööve ja sügelus. Seetõttu peavad koheselt käepärast olema raske ülitundlikkusreaktsiooni raviks kasutatavad ravimid.

Transplantatsioonijärgset immunosupressiivset ravi saavatel patsientidel on suurem oht lümfoproliferatiivsete häirete ja oportunistlike infektsioonide tekkeks. Kuigi Zenapax on immunosupressiivne ravim, ei ole lümfoproliferatiivsete häirete ja oportunistlike infektsioonide esinemissageduse suurenemist Zenapax´iga ravitud patsientidel tänaseni täheldatud.

Puuduvad kogemused teise või järgneva Zenapax-ravikuuri kohta transplantaadi saajatel.

Südametransplantatsiooni läbiteinud patsientidel teostatud ainsas randomiseeritud, kontrollrühmaga kliinilises uuringus võrreldi Zenapax´i platseeboga. Mõlema puhul kasutati lisaks mükofenolaatmofetiili (CellCept 1,5 g 2xp), tsüklosporiini ja glükokortikosteroidide. Zenapax´i võtnud patsientide seas esines sagedamini infektsioonist tingitud surmajuhte. Ühe aasta jooksul peale südamesiirdamist suri infektsiooni tõttu 216 Zenapax´i saanud patsiendist 14 (6,5%) ja 207 platseebot saanud patsiendist 4 (1,9%), erinevus oli 4,6% (95% CI: 0,3%, 8,8%). 14 Zenapax´i saanud patsiendist 4 suri rohkem kui 90 päeva möödumisel viimase Zenapax´i annuse võtmisest, mistõttu ei ole Zenapax´i roll infektsioonist tingitud surma tekkes tõenäoline. Üldiselt kasutati ravi polükloonaalsete lümfotsüütide vastaste antikehadega (OKT3, ATG, ATGAM) Zenapax´i ja platseebot saanud patsientide seas ühepalju, vastavalt 18,5% ja 17,9%. Siiski suri 40-st nii Zenapax´i kui ka lümfotsüütide vastast ravi saanud patsiendist 8 (20%) ja 37-st nii platseebot kui ka lümfotsüütide vastast ravi saanud patsiendist 2 (5,4%). Zenapax´i kasutamine koos teise lümfotsüütide vastaseid antikehi sisaldavate ravimitega intensiivse immunosupressiooni foonil tsüklosporiini, mükofenolaatmofetiili ja kortikosteroididega võib olla faktoriks, mis viib fataalse infektsiooni tekkeni.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Zenapax on immunoglobuliin, seega ei ole ravimite metaboolseid koostoimeid oodata.

Kliinilistes uuringutes manustati Zenapax´i ilma koostoimete tekketa koos järgmiste transplantatsiooni ravimitega: tsüklosporiin, mükofenolaatmofetiil, gantsükloviir, atsükloviir, takrolimus, asatiopriin, tümotsüütide vastane immunoglobuliin, muromonab-CD3 (OKT3) ja kortikosteroidid.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Daklitsumabi kasutamise kohta rasedatel on vähe andmeid. Makaakidega läbiviidud uuringus ei ilmnenud ravimi teratogeenset toimet, kuid täheldati varajase prenataalse suremuse suurenemist, mis jääb aga aja jooksul täheldatud iseeneslike abortide esinemissageduse piiridesse (vt lõik 5.3). Selle kliiniline tähtsus on teadmata.

Zenapax'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Fertiilses eas naised peavad Zenapax-ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ja jätkama selle kasutamist 4 kuu jooksul peale viimase Zenapax'i annuse manustamist.

Imetamine

Daklitsumab eritub makaakide piima (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas Zenapax eritub inimese rinnapiima. Ent võimaliku kahjuliku toime tõttu vastündinule on imetamine vastunäidustatud ravi ajal ja kuni 4 kuud pärast Zenapax'i viimase annuse manustamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zenapax ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Zenapax'i ohutusprofili uuriti platseebokontrolliga uuringutes, kus patsiendid said samaaegselt immunosupressiivset ravi, mis sisaldas ainult tsüklosporiini ja kortikosteroidi, või lisaks asatiopriini või mükofenolaatmofetiili. Andmed neljast uuringust (O14392, O14393, O14874 ja O15301) näitasid, et kõrvalnähtude esinemissagedus ja tüüp olid platseebo-grupis ja Zenapax-ravi saanud patsientidel sarnased. Kõrvalnähtudest teatati 95%-l platseeborühma patsientidest ja 96%-l daklitsumabiga ravitud patsientidest. Tõsistest kõrvalnähtudest teatati 44,4%-l platseebo-grupi patsientidest ja 39,9%-l Zenapax-ravi saanud patsientidest.

Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, mida esines kummagi grupi patsientidel esimese 3 transplantatsioonijärgse kuu jooksul esinemissagedusega $\geq 2\%$.

Organsüsteemi klassides on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi, kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100 \dots < 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000 \dots < 1/100$); harv ($\geq 1/10000 \dots < 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemis-sageduse kategooria	Kõrvaltoime	Zenapax (%) n=336	Platseebo (%) n=293
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Farüngiit	2,4	3,8
		Riniit	3,0	3,1
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Diabeet	3,3	4,8
		Vedeliku ülekoormus	3,3	5,8
		Dehüdratsioon	3,0	3,1
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Unetus	12,5	13,7
	Sage	Depressioon	3,3	2,0
		Ärevus	2,1	5,5
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Treemor	19,3	15,7
		Peavalu	15,5	14,7
	Sage	Pearinglus	5,1	4,4
		Paresteesia	3,6	0,9
Silma kahjustused	Sage	Ähmane nägemine	2,7	4,4
Südame häired	Sage	Tahhükardia	6,5	6,8
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon (sh hüpertensiooni süvenemine)	32,1	27,7
	Sage	Hüpotensioon	8,6	10,2
		Hemorraagia	7,4	10,6

Organsüsteemi klass	Esinemis-sageduse kategooria	Kõrvaltoime	Zenapax (%) n=336	Platseebo (%) n=293		
		Lümfotseele	7,4	6,5		
		Tromboos	5,4	4,4		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Hingeldus	11,9	15,4		
	Sage	Kopsuturse	6,3	4,4		
		Pleura efusioon	2,1	1,4		
		Atelektaas	3,3	3,8		
		Hüpoksia	2,7	3,1		
		Respiratoorne kongestioon	3,3	3,8		
		Räginad	3,3	1,4		
		Köha	5,1	4,8		
		Ebanormaalne hingamiskahin	2,7	1,7		
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhukinnisus	34,8	37,9		
		Kõhulahtisus	15,2	16,4		
		Oksendamise	14,9	14,3		
		Iiveldus	27,4	25,9		
		Düspepsia (sh kõrvetised)	15,1	14,7		
	Sage	Pingetunne kõhus	5,7	4,4		
		Gastriit	2,4	0,7		
		Kõhuvalu	9,8	13,0		
		Ülakõhuvalu (valu epigastriumis)	5,4	3,8		
		Hemorroidid	2,1	0,7		
		Kõhupuhitus	3,9	4,1		
		Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve	3,3	4,4
		Akne		8,9	7,2	
Sügelus	3,9	5,8				
Öine higistamine	2,1	2,0				
Hüperhidroos	2,1	1,7				
Hirsutism	4,8	2,0				
Lihas-skeleti, sidekoe ja luu kahjustused	Väga sage	Lihas-skeleti valu	12,3	12,5		
	Sage	Seljavalu	6,5	8,2		
		Lihasspasmid	2,4	1,4		
		Liigesvalu	2,7	2,7		
		Lihasvalu	2,1	1,0		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Tursed	15,8	18,4		
		Perifeersed tursed	28,0	30,0		
		Haavaparanemise häired (ilma infektsioonita)	12,2	10,2		
	Sage	Valu rinnus	8,6	8,9		
		Valu	7,1	8,2		
		Väsimus	7,4	9,6		
		Manustamiskoha reaktsioon	4,8	5,1		
		Palavik	5,4	10,2		
		Asteenia	3,3	2,7		
		Külmavärinad	3,0	5,1		
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerupuudulikkus	3,6	3,3		
		Neerutorukeste nekroos	7,4	6,8		
		Hüdronefroos	2,1	4,4		
		Neerukahjustus	4,5	7,8		
		Kuseteede verejooks	2,1	3,4		
		Uriinipeetus	2,1	3,1		
		Kuseteede kahjustus	2,7	2,4		
		Oliguuria	9,5	10,6		
		Düsuuria	6,0	12,3		
Vigastus ja mürgistus	Sage	Posttraumaatiline valu	20,8	20,1		

Pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus: Kolm aastat pärast ravi oli pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus 7,8% platseeborühmas ja 6,4% Zenapax´i rühmas. Zenapax´i lisamine ei suurendanud siirdamisjärgsete lümfoomide arvu, mille esinemissagedus oli 1,5% platseeborühmas ja 0,7% Zenapax´i rühmas.

Hüperglükeemia: Platseebo- ja Zenapax´i rühmas ei esinenud mingeid erinevusi hematoloogiliste või keemiliste laborianalüüside tulemustes, välja arvatud tühja-kõhu glükoosisisalduse erinevus. Tühja-kõhu glükoosisisaldust määrati väikesel hulgal platseeborühma ja Zenapax´i rühma patsientidel. Platseeborühmas esines 16% (10-l patsiendil 64-st) ja Zenapax´i rühmas 32% (28-l patsiendil 88-st) tühja-kõhu glükoosisisalduse kõrget taset. Enamus nendest juhtudest ilmnis esimesel siirdamisjärgsel päeval, kui patsiendid said kortikosteroidide suuri annuseid või diabeediga patsientidel.

Surmajuhte registreeriti esimese 6 siirdamisjärgse kuu jooksul platseeborühmas 3,4% ja Zenapax´i rühmas 0,6%. 12-kuu suremus oli platseeborühmas 4,4% ja Zenapax´i rühmas 1,5%.

Infektsioonijuhte, sealhulgas viirusinfektsioone, seeninfektsioone, baktereemiat ja septitseemiat ning pneumooniat registreeriti platseeborühmas 72% ja Zenapax´i rühmas 68%. Infektsioonide tüüp oli mõlemas rühmas sarnane. Tsütomegaloviirusinfektsioone registreeriti platseeborühmas 16%-l patsientidest ja Zenapax´i rühmas 13%-l patsientidest.

Harvadel juhtudel tekkisid Zenapax´i manustamise järgselt rasked ülitundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.4).

Lapsed: Zenapax´i ohutusprofiil oli lastel ja täiskasvanutel võrreldav. Ent lastel esines sagedamini järgmisi kõrvalnähte: kõhulahtisus (41%), postoperatiivne valu (38%), palavik (33%), oksendamine (33%), hüpertensioon (28%), sügelus (21%) ning ülemiste hingamisteede infektsioonid (20%) ja kuseteede infektsioonid (18%).

4.9 Üleannustamine

Zenapax´i maksimaalset talutavat annust ei ole patsientidel kindlaks tehtud. Samuti pole seda saavutatud Zenapax´iga ravitud loomadel. Luuüdi transplantatsiooniga patsientidele manustati 1,5 mg/kg ilma kõrvalnähtude tekketa. Ühekordse annuse toksilisuse uuringus manustati hiirtele 125 mg/kg veeni ilma toksilisuse ilmnemiseta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: selektiivsed immuunsupressiivsed ained
ATC-kood: L04AA08

Kliiniline farmakoloogia

Zenapax sisaldab daklitsumabi, mis on rekombinantne humaniseeritud IgG1 anti-Tac antikeha, toimides interleukiin-2 (IL-2) retseptorite antagonistina. Daklitsumab seondub spetsiifiliselt kõrge afiinsusega IL-2 retseptorkompleksi alfa või Tac alaühikuga (paikneb aktiveeritud T-lümfotsüütidel) ja inhibeerib IL-2 seondumist ja bioloogilist aktiivsust. Zenapax´i manustamine inhibeerib IL-2 poolt vahendatud lümfotsüütide aktivatsiooni, mis on allotransplantaadi äratõukereaktsiooni korral rakulise immuunvastuse kriitiline tee. Soovitatud annuste manustamisel küllastab daklitsumab Tac retseptori enamusel patsientidest umbes 90 päevaks. Kliinilistes uuringutes tekkisid daklitsumabivastased antikehad umbes 9% Zenapax´iga ravitud patsientidest, kuid daklitsumabi efektiivsust, ohutust, sisaldust seerumis või teisi uuritud kliiniliselt olulisi näitajaid need antikehad ei mõjutanud.

Tsirkuleerivate lümfotsüütide arvu või raku fenotüübi suuri muutusi (fluorestsents-aktiveeritud raku sorteri analüüsil (FACS) ei tekkinud, välja arvatud Tac-positiivsete rakkude arvu mõõduv vähenemine.

Kombinatsioonravi neerutrantsplantaadiga patsientidel

III faasi uuringutes lisati Zenapax standardsele immunosupressiivsele ravikuurile, mis sisaldas tsüklosporiini (5 mg/kg) ja steroidi (prednisoloon või metüülprednisoloon) koos asatiopriiniga (4 mg/kg) või ilma.

Mõlemad uuringud näitasid, et Zenapax vähendas platseeboga võrreldes statistiliselt oluliselt ägeda neerutrantsplantaadi äratõukereaktsiooni teket kuue kuu möödumisel siirdamisest, mida kinnitati biopsia põhjal. Ühendatud andmete järgi püsisid erinevused biopsial tõestatud ägeda äratõukereaktsiooni esinemissageduse osas ühe aasta möödumisel siirdamisest statistiliselt olulisel tasemel (43% võrreldes 28%-ga). Siirdatud elund oli kolme aasta järel alles statistiliselt oluliselt sagedamini nendel patsientidel, kellel ei tekkinud esimesel siirdamisjärgsel aastal ägedat äratõukereaktsiooni (n=345) võrreldes nendega, kellel tekkis esimesel aastal äge äratõukereaktsioon (n=190), ravist olenemata. Siirdatud elundi püsimises kolme aasta jooksul ei olnud kolme immunosupressandiga uuringus (83% vs. 84%) ega kahe immunosupressandiga uuringus platseebo ja daklitsumabi vahel olulisi erinevusi (78% vs. 82%). Patsientide kolme aasta elulemus erines oluliselt platseebo ja daklitsumabi vahel kahe immunosupressandiga uuringus (88% vs. 96%; p = 0,017), kuid mitte kolme immunosupressandiga uuringus (94% vs. 92%).

Neerufunktsioon, hinnatuna seerumi kreatiniini abil, ja glomerulaarfiltratsiooni kiirus olid mõlemas grupis kolme aasta möödumisel siirdamisest sarnased.

Zenapax´ist saadav kasulik toime neerutrantsplantaatsiooni järgselt tekkinud ägeda äratõukereaktsiooni profülaktikas ei seostunud tüsistuste, sh transplantaatsiooni järgse lümfoproliferatiivse haiguse (PTLD) tekkega kolme aasta möödumisel siirdamisest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Neerutrantsplantaadiga patsientidel läbi viidud kliinilistes uuringutes, kus Zenapax´i manustati annuses 1 mg/kg igal 14-ndal päeval kokku 5 annust, suurenes daklitsumabi maksimaalne kontsentratsioon seerumis (keskmine ± standardhälve) esimese ($21 \pm 14 \mu\text{g/ml}$) ja viienda annuse ($32 \pm 22 \mu\text{g/ml}$) vahel. Madalaim kontsentratsioon seerumis enne viendat annust oli $7,6 \pm 4,0 \mu\text{g/ml}$. IL-2 retseptori küllastamiseks vajalik kontsentratsioon seerumis on $0,5...0,9 \mu\text{g/ml}$ ja IL-2 poolt vahendatud bioloogilise aktiivsuse inhibeerimiseks vajalik kontsentratsioon on $5...10 \mu\text{g/ml}$. Daklitsumabi soovitatud annustamisskeemi kasutamisel saavutatakse enamikel patsientidel aktiveeritud T-lümfotsüütide IL-2R alfa retseptorite küllastamiseks vajalik kontsentratsioon seerumis enam kui 90 päevaks pärast transplantaatsiooni. Esimesed kolm kuud on kõige kriitilisem transplantaatsiooni järgne periood.

Neeru transplantaadiga patsientidel on daklitsumabi hinnanguline eliminatsiooni poolväärtusaeg 270...919 tundi (keskmiselt 480 tundi), mis on ekvivalentne inimese IgG vastava näitajaga – 432...552 tundi (keskmiselt 480 tundi). See on seotud proteiini humaniseerimisega.

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et daklitsumabi süsteemset kliirensit mõjutavad kehakaal, vanus, sugu, proteiinuuria ja rass.

Kuna kehakaal mõjutab süsteemset kliirensit, põhineb Zenapax´i annustamine mg/kg kehakaalu kohta. Soovitatud annustamisskeemide kasutamisel jääb erinevate demograafiliste näitajatega patsiendigruppidel ravimi kontsentratsioon 30% piiresse võrreldes referentsgrupiga. Neeru transplantaadiga patsientide puhul ei ole vaja annuse kohandamisel teiste näitajatega (sugu, proteiinuuria, rass ja vanus) arvestada.

Lapsed: Farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi omadusi uuriti 61 lapsel, keda raviti Zenapax´iga annuses 1 mg/kg veeni igal 14-ndal päeval, kokku viis annust. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis (keskmine ± standardhälve) suurenes esimese ($16 \pm 12 \mu\text{g/ml}$) ja viienda annuse ($21 \pm 14 \mu\text{g/ml}$) vahel. Keskmine madalaim kontsentratsioon seerumis enne viendat annust oli $5,0 \pm 2,7 \mu\text{g/ml}$. IL-2

retseptori Tac alahik küllastati koheselt pärast esimest annust (1 mg/kg) ning jäi küllastatuks vähemalt kolmeks transplantatsioonijärgseks kuuks. IL-2 retseptori Tac alahiku küllastamine oli sarnane sellele, mida täheldati sama annustamisskeemi kasutamisel täiskasvanud patsientidel.

Zenapax'i ja mükofenolaatmofetiili (CellCept) aktiivse metaboliidi mükofenoolhappe vahel ei esine farmakokineetilisi koostoimeid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pärast ühekordset intravenooset boolussüsti või subkutaanset manustamist annustes 50...125 mg/kg hiirtele, rottidele ja küülikutele ning 28-päevast manustamist annuses 15 mg/kg ahvidele oli daklitsumabi talutavus hea. Ühel ahvil 18-st tekkis anafülaktiline reaktsioon daklitsumabi suhtes. Daklitsumabi vajalik kontsentratsioon seerumis säilis 16 ahvil 18-st. Kahel ahvil tekkisid daklitsumabivastased antikehad. *In vitro* ei esinenud ristuvat reaktiivsust daklitsumabi ja inimese krüolõikude (28 organit) vahel kontsentratsioonides kuni 56 mg/ml, mis näitab mittespetsiifilise seondumise puudumist. Standardtestides ei olnud daklitsumab genotoksiline.

Mittekliinilises reproduktsoonitoksilisuse uuringus daklitsumabiga on ilmnenud varajase prenataalse suremuse riski suurenemine makaakidel võrreldes platseeboga. Samas näitavad andmed märkimisväärset loomadevahelist varieeruvust, jäädes selle liigi puhul aja jooksul täheldatud kontrollvahemiku piiridesse. Üldine prenataalne suremus kogu gestatsiooniperioodi vältel oli 20...45%. Surnultsündide, keiserlõike ja tuharseisus sündimise esinemissagedus oli võrreldav kontroll- ja ravigruppides.

Samas daklitsumabi mittekliinilises reproduktsoonitoksilisuse uuringus leiti neljal lakteerival makaagil seitsmest, kes said inimese terapeutilisest annusest 5...10 korda suuremaid annuseid (10 mg/kg), piimast väikeses koguses daklitsumabi (mis moodustas 0,17...0,28% ravimi sisaldusest emaslooma seerumis).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 80
Naatriumkloriid
Veevaba naatriumdiveesinikfosfaat
Veevaba dinaatriumfosfaat
Kontsentreeritud vesinikkloriidhape
Naatriumhüdrokksiid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Zenapax'i ja polüvinüülkloriidist infusioonikottide vahel ei ole sobimatust täheldatud.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Ravimit tuleks kasutada koheselt pärast lahendamist. Füüsikaline ja keemiline stabiilsus püsib lahendatult 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C või 4 tundi temperatuuril 25°C. Mikrobioloogilisest seisukohast tuleks lahendatud ravim manustada koheselt. Pärast lahendamist ei tohi ravimit säilitada, välja arvatud juhul, kui lahendamisprotseduur toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui ravimit ei kasutata koheselt, vastutab säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

- Hoida külmkapis (2°C...8°C).
- Mitte hoida sügavkülmas.
- Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml viaalis (I tüüpi klaas). Pakendid sisaldavad 1 või 3 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Zenapax'i EI TOHI kohe süstida. Enne süstimist tuleb Zenapax'i infusioonilahuse kontsentraat lahjendada 50 ml-s steriilses 0,9% naatriumkloriidi lahuses. Lahuse valmistamisel ei tohi vahu tekkimise vältimiseks infusioonikotti raputada. Kotti tuleb õrnalt pöörata. Lahuse valmistamisel tuleb tagada steriilsus, kuna ravim ei sisalda mingeid antimikroobseid säilitusaineid ega bakteriostaatilisi aineid. Zenapax on värvitu lahus ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaalis. Enne manustamist tuleb parenteraalselt manustatavaid ravimeid visuaalselt kontrollida osakeste ja värvimuutuse suhtes. Pärast infusioonilahuse valmistamist tuleb see manustada kohe. Kui lahendus on tehtud aseptilistes tingimustes, võib lahust säilitada külmkapis kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C või 4 tundi temperatuuril 25°C.

Teisi ravimeid/aineid ei tohi infusioonikotti lisada või manustada samaaegselt sama veenitee kaudu.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/99/098/001 (üks viaal pakendis)
EU/1/99/098/002 (kolm viaali pakendis)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 26. veebruar 1999
Müügi loa uuendamise kuupäev: 14. aprill 2004

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

LISA II

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA TOOTMISLOA HOIDJA(D), KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE/ EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

Ravimil on müügi- ja lüba lõppenud

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA(D) JA TOOTMISLOA HOIDJA(D), KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

- **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

- **MUUD TINGIMUSED**

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zenapax 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Daklitsumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Daklitsumab*5 mg 1 ml lahuse kohta

Üks vial sisaldab 25 mg daklitsumabi* 5 ml lahuses (5 mg/ml).

*Rekombinantne humaniseeritud IgG1 anti-Tac antikeha, mis on toodetud hiire NSO müeloomirakkudes kasutades glutamiinsüntetaasi (GS) ekspressiooni süsteemi (NS GSO) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

3. ABIAINED

Polüsorbaat 80, naatriumkloriid, veevaba naatriumdiveisinikfosfaat, veevaba dinaatriumfosfaat, kontsentreeritud vesinikkloriidhape, naatriumhüdrosiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Üks 5 ml vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosseks manustamiseks pärast lahjendamist
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C)
Mitte hoida sügavkülmas
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS , VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/99/098/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zenapax 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Daklitsumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Daklitsumab*5 mg 1 ml lahuse kohta

Üks vial sisaldab 25 mg daklitsumabi* 5 ml lahuses (5 mg/ml).

*Rekombinantne humaniseeritud IgG1 anti-Tac antikeha, mis on toodetud hiire NSO müeloomirakkudes kasutades glutamiinsüntetaasi (GS) ekspressiooni süsteemi (NS GSO) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

3. ABIAINED

Polüsorbaat 80, naatriumkloriid, veevaba naatriumdivesinikfosfaat, veevaba dinaatriumfosfaat, kontsentreeritud vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kolm 5 ml vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenosseks manustamiseks pärast lahjendamist
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C)
Mitte hoida sügavkülmas
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS , VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/99/098/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAAL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zenapax 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Daklitsumab

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenosseks manustamiseks pärast lahendamist
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Zenapax 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Daklitsumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Zenapax ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zenapax'i kasutamist
3. Kuidas Zenapax'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zenapax'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON ZENAPAX JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Daklitsumab kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse immunosupressantideks. Need ravimid aitavad maha suruda organismi loomulikku reaktsiooni siirdatud elundi äratõukeks.

Daklitsumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis on toodetud hiire NSO müeloomirakkudes kasutades glutamiinsüntetaasi (GS) ekspressiooni süsteemi (NS GSO) rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis tunnevad ära ja seonduvad organismis teiste ainulaadsete valkudega, mida nimetatakse antigeenideks. Daklitsumab seondub spetsiifiliste vere valgeliblede - T-lümfotsüütide - pinnal leiduvate antigeenidega, mille tulemusena surutakse maha organismi loomulik immuunvastus, mis muidu võib põhjustada siirdatud organi äratõukereaktsiooni.

Zenapax'i kasutatakse siirdatud neerude äratõukereaktsiooni vältimiseks. Zenapax'i kasutatakse koos teiste immunosupressiivsete ravimitega, sh tsüklosporiini ja kortikosteroididega.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE ZENAPAX'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Zenapax'i

- kui te olete allergiline (ülitundlik) daklitsumabi või Zenapax'i mõne koostisosa suhtes.
- kui te toidate last rinnaga.

Palun lugege lõiku imetamise kohta allpool.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Zenapax

- kui teil on kunagi tekkinud allergiline reaktsioon teiste immunosupressiivsete ravimite suhtes, mis aitavad maha suruda organismi loomulikke kaitsemehhanisme.

Ravi preparaatidega, mis aitavad maha suruda organismi loomulikke kaitsemehhanisme, võib suurendada pahaloomuliste kasvujate või infektsioonide tekke ohtu. Kuid Zenapax ei suurenda seda ohtu, kui seda manustatakse koos teiste immunosupressiivsete ravimitega, nagu tsüklosporiin ja kortikosteroidid.

Pärast valkude manustamist võivad tekkida rasked allergilised reaktsioonid. Zenapax'i infusiooni järgselt on allergilisi reaktsioone kirjeldatud harva. Kui teil peaks tekkima allergiline reaktsioon, määrab arst selle raviks sobiva ravimi.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on äärmiselt tähtis, kuna rohkem kui ühe ravimi samaaegne kasutamine võib suurendada või vähendada kasutatavate ravimite toimet. Seetõttu ei tohi ilma arsti nõusolekuta Zenapax'i kasutada koos teiste ravimitega.

Rasedus ja imetamine

Rinnaga toitmise ajal ei tohi seda ravimit kasutada.

Raseduse ajal tohib seda ravimit kasutada ainult juhul, kui teie arst otsustab, et see on teile vajalik.

Zenapax'il võib olla kahjulik toime veel sündimata või rinnapiimatoidul lapsele. Kui te olete rase, toidate last rinnaga, rasestute või planeerite lähiajal rasestuda, teavitage sellest kohe oma arsti.

Arst annab teile nõu rasestumisvastaste vahendite kasutamise kohta enne ravi alustamist Zenapax'iga, Zenapax-ravi ajal ja veel 4 kuu jooksul pärast Zenapax'i viimase annuse manustamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Puuduvad andmed selle kohta, et Zenapax mõjutaks autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

3. KUIDAS ZENAPAX'I KASUTADA

Zenapax'i kontsentraati EI TOHI kohe süstida. Enne manustamist tuleb see lahjendada 50 ml steriilses 0,9% naatriumkloriidi lahuses.

Teile manustatakse sobiv annus (tavaliselt 1 mg/kg kehakaalu kohta) veeniinfusiooni teel 15 minuti jooksul. Esimene annus manustatakse 24 tunni jooksul enne siirdamist. Järgnevad 4 annust manustatakse 14-päevaste intervallidega. Kokku koosneb Zenapax'i ravikuur 5 annusest. Ravikuur kestab tavaliselt 8 nädalat.

Järgnevad infusioonid võite saada päev varem või hiljem enne ettenähtud manustamisega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Zenapax põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui te märkate mõnda järgnevatest kõrvaltoimetest: kõha ja õhupuudus (sealhulgas lamavas asendis), oksendamine, segasus või tavalisest väiksem uriinieritus. Need kõrvaltoimed võivad tekkida Zenapax'i kasutamise ajal. Need kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajada kohest arstiabi.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (ühel või enamal patsiendil 10-st) on:

- unehäired
- värisemine (treemor)
- peavalu
- kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- hingamisraskus
- kõhukinnisus; kõhulahtisus; oksendamine; iiveldus või kõrvetised

- liiges- ja lihasvalu
- vedeliku kogunemine organismis (tursed); käte ja jalgade turسد (perifeersed turسد)
- haavaparanemise häired

Sageli esinevad kõrvaltoimed (ühel kuni kümnel patsiendil 100-st) on neelupõletik (farüngiit); nohu (riniit); suhkurtõbi; kõrge veresuhkru tase (hüperglükeemia); vedeliku ülekoormus; veetustumine; ärevus; depressioon; pearinglus; surisemistunne; ähmane nägemine; kiire südametegevus (tahhükardia); verejooks (hemorraagia); verehüüve (tromboos); madal vererõhk (hüpotensioon); lümfivedeliku kogunemine ühes kehaosas (lümfotseele); tugev õhupuudus, sealhulgas öösel pikali lamades (kopsuturse); vedelik kopsukelmeõõnes (pleura efusioon); kopsu kokkulangemine (atelektaas); organismi hapnikupuudus (hüpoksia); tungliigveresus (kongestioon); kõha, vali või ebanormaalne hingamiskahin, sealhulgas rägina; pingetunne kõhus; kõhuvalu või ebamugavustunne kõhus; kõhupuhitus; hemorroidid; lööve; naha sügelus; akne; õine higistamine; suurenenud higistamine; liigne karvakasv (hirsutism); seljavalu; lihaskrambid, eriti jalgades; liigesvalu (artralgia); lihasvalu (müalgia); valu rinnus; valu üldiselt; väsimus; nahaärritus süstekohas; palavik; külmavärinad; üldine nõrkus; nimmevalu ning muutunud või raskendatud urineerimine (hüdronefroos); vere leid uriinis; valulik urineerimine (düsuuria); vähenenud uriinieritus (oliguuria); operatsioonijärgne valu.

Harva võivad tekkida allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus) Zenapax'i suhtes.

Mõned kõrvaltoimed tekivad suurema tõenäosusega lastel kui täiskasvanutel ning nendeks on kõhulahtisus, operatsioonijärgne valu, palavik, oksendamine, kõrge vererõhk, naha sügelus, nina- ja neelupõletikud ning kuseteede infektsioonid.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS ZENAPAX'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Mitte hoida sügavkülmas.

Ärge kasutage Zenapax'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja viaali etiketil pärast märget „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

6. LISAINFO

Mida Zenapax sisaldab

- Toimeaine on daklitsumab.
- Abiained on polüsorbaat 80, naatriumkloriid, veevaba naatriumdivesinikfosfaat, veevaba dinaatriumfosfaat, kontsentreeritud vesinikkloriidhape, naatriumhüdrosiid, süstevesi.

Kuidas Zenapax välja näeb ja pakendi sisu

Zenapax 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat on selge, värvitu või kergelt kollakas vedelik, mis on saadaval 5 ml lahust sisaldavates viaalides. Üks viaal 5 ml infusioonilahuse kontsentraadiga sisaldab 25 mg daklitsumabi.

Zenapax'i pakendis on 1 või 3 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

România

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

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

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud {KK/AAAA}

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.eu.int/>