

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zenapax 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Daclizumab\*.....5 mg per 1 ml infusie

Eén flacon van 5 ml bevat 25 mg daclizumab\* (5 mg/ml)

\*Recombinant gehumaniseerd IgG1 anti-Tac antilichaam dat geproduceerd is in een muizen-NSO myeloom cellijn met een glutamine synthetase (GS) expressie systeem (NS\_GSO) door middel van recombinant DNA-technologie.

Hulpstoffen:

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Zenapax is geïndiceerd ter voorkoming van acute orgaanafstoting bij *de novo* allogene niertransplantatie. Het wordt gebruikt in combinatie met een immunosuppressieve behandeling, ciclosporine en corticosteroïden inbegrepen, bij patiënten die niet sterk zijn geïmmuniseerd.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Zenapax dient uitsluitend te worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met immunosuppressieve therapie na orgaantransplantatie.

De aanbevolen dosis voor Zenapax is bij volwassen en pediatrie patiënten 1 mg/kg. Het voor de vereiste dosis benodigde volume Zenapax wordt toegevoegd aan 50 ml steriele 0,9% zoutoplossing. Zenapax wordt intraveneus toegediend over een periode van 15 minuten. Het kan worden toegediend via een perifere of een centrale ader.

De initiële dosis Zenapax dient te worden toegediend binnen 24 uur vóór de transplantatie. De volgende doses dienen telkens met een interval van 14 dagen te worden gegeven; in totaal worden 5 doses toegediend.

#### Oudere patiënten

De ervaring met Zenapax bij oudere patiënten (ouder dan 65 jaar) is beperkt vanwege het kleine aantal oudere patiënten dat een niertransplantatie ondergaat, maar er zijn geen aanwijzingen dat bij oudere patiënten een andere dosering is vereist dan bij jongere patiënten.

#### Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie

Doseringsaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

## Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Instructies voor het bereiden van Zenapax infusies worden beschreven in rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Zenapax is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor daclizumab of een van de hulpstoffen van het product (zie rubriek 6.1).

Zenapax is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.6).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Er is geen ervaring met het gebruik van Zenapax bij patiënten die sterk zijn geïmmuniseerd.

Anafylactische reacties kunnen optreden na toediening van eiwitten. Ernstige, acute (binnen 24 uur) overgevoeligheidsreacties zijn in zeldzame gevallen gemeld, bij zowel een eerste als bij een vervolg blootstelling aan Zenapax. De klinische verschijnselen van deze reacties omvatten hypotensie, tachycardie, hypoxie, dyspneu, piepende en hijgende ademhaling, larynxoedeem, pulmonaal oedeem, opvliegers, diaforese, temperatuurverhoging, uitslag en pruritus. Daarom dienen geneesmiddelen om ernstige overgevoeligheidsreacties te behandelen voor direct gebruik beschikbaar te zijn.

Bij patiënten die met een immunosuppressieve therapie behandeld worden na een transplantatie, bestaat een toegenomen risico op het ontstaan van lymfoproliferatieve aandoeningen (LPDs) en opportunistische infecties. Hoewel Zenapax een immunosuppressief geneesmiddel is, is er tot nu toe geen toename van LPDs of opportunistische infecties waargenomen bij patiënten die behandeld zijn met Zenapax.

Bij ontvangers van een transplantaat is er geen ervaring met een blootstelling aan een tweede of volgende behandelingskuren met Zenapax.

In een enkelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie bij harttransplantatiepatiënten werd Zenapax met placebo vergeleken; beide in combinatie met mycofenolaat-mofetil (CellCept 1,5 g tweemaal daags), ciclosporine en corticosteroiden. Er waren meer infectiegerelateerde overlijdensgevallen bij de patiënten die Zenapax kregen. Een jaar na transplantatie stierven 14 van 216 patiënten (6,5%) die Zenapax kregen en 4 van 207 patiënten (1,9%) die placebo kregen, tengevolge van infectie; een verschil van 4,6% (95% CI: 0,3%, 8,8%). Van deze 14 Zenapax patiënten overleden er 4 meer dan 90 dagen na de laatste dosis Zenapax hetgeen het onwaarschijnlijk maakt dat Zenapax een rol heeft gespeeld bij het aan de infectie gerelateerde overlijden. Over het geheel genomen was het gebruik van polyclonale antilymfocyten antilichaam therapie (OKT3, ATG, ATGAM) hetzelfde bij patiënten die Zenapax en bij patiënten die placebo kregen, respectievelijk 18,5% en 17,9%. Van de 40 patiënten die zowel Zenapax als antilymfocyten therapie kregen overleden er echter 8 (20,0%) terwijl er van de 37 patiënten die zowel placebo als antilymfocyten therapie kregen er 2 (5,4%) overleden. Het gelijktijdig gebruik van Zenapax met een andere antilymfocyten antilichaam therapie kan in de context van een intensieve immunosuppressie met ciclosporine, mycofenolaat-mofetil en corticosteroiden een faktor zijn die tot een fatale infectie leidt.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Omdat Zenapax een immunoglobuline is, zijn geen metabole geneesmiddel-geneesmiddel interacties te verwachten.

De volgende transplantatiegeneesmiddelen zijn toegediend in klinisch onderzoek met Zenapax zonder enige interactie: ciclosporine, mycofenolaat-mofetil, ganciclovir, aciclovir, tacrolimus, azathioprine, antithymocyten immunoglobuline, muromonab-CD3 (OKT3) en corticosteroiden.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van daclizumab bij zwangere vrouwen. Een studie met cynomolgusapen heeft geen teratogene effecten laten zien, maar wel een toename van vroeg prenataal verlies, dat te zien blijft in het historische spontane abortusgehalte (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie is onbekend.

Zenapax dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen effectieve anticonceptiemiddel te gebruiken tijdens de Zenapax behandeling en moeten hiermee doorgaan gedurende 4 maanden volgend op de laatste dosis Zenapax.

##### Borstvoeding

Daclizumab wordt uitgescheiden in de melk van cynomolgusapen (zie rubriek 5.3). Het is onbekend of Zenapax wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Vanwege de mogelijk schadelijke effecten op de pasgeborene, wordt borstvoeding echter gecontra-indiceerd tijdens de behandeling en tot 4 maanden na de laatste dosis van Zenapax.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Zenapax heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van Zenapax werd in vergelijking tot placebo onderzocht bij patiënten die tegelijkertijd een immunosuppressieve behandeling ondergingen, bestaande uit ciclosporine en corticosteroiden alleen, met de toevoeging van azathioprine of met de toevoeging van mycofenolaat-mofetil. De gegevens uit de vier studies (O14392, O14393, O14874 en O15301) laten zien dat de incidentie en de aard van de bijwerkingen gelijk waren in de placebo- en in de Zenapaxgroep. Bijwerkingen zijn gemeld bij 95% van de placebopatiënten en bij 96% van de met daclizumab behandelde patiënten. Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 44,4% van de patiënten in de met placebo behandelde groep en bij 39,9% van de patiënten in de met Zenapax behandelde groep.

Bijwerkingen die voorkomen met een frequentie van  $\geq 2\%$  bij patiënten in beide groepen gedurende de eerste 3 maanden na de transplantatie worden hieronder genoemd.

Binnen de systeem/orgaanklassen worden bijwerkingen opgesomd volgens frequentie, waarbij de volgende categoriën gebruikt zijn: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), onbekend (kan niet geschat worden op grond van beschikbare gegevens). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gepresenteerd op volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking	Zenapax (%) (N=336)	Placebo (%) (N=293)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Faryngitis	2,4	3,8
		Rhinitis	3,0	3,1
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Diabetes mellitus	3,3	4,8
		Teveel aan vocht	3,3	5,8
		Dehydratie	3,0	3,1
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Slapeloosheid	12,5	13,7

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking	Zenapax (%) (N=336)	Placebo (%) (N=293)
	Vaak	Depressie	3,3	2,0
		Angst	2,1	5,5
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Tremor	19,3	15,7
		Hoofdpijn	15,5	14,7
	Vaak	Duizeligheid	5,1	4,4
		Paresthesie	3,6	0,9
Oogaandoeningen	Vaak	Wazig zicht	2,7	4,4
Hartaandoeningen	Vaak	Tachycardie	6,5	6,8
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie (incl. verergerde)	32,1	27,7
	Vaak	Hypotensie	8,6	10,2
		Bloedingen	7,4	10,6
		Lymfocele	7,4	6,5
		Trombose	5,4	4,4
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Dyspnoe	11,9	15,4
	Vaak	Longoedeem	6,3	4,4
		Pleurale effusie	2,1	1,4
		Atelectase	3,3	3,8
		Hypoxie	2,7	3,1
		Verstopping van de luchtwegen	3,3	3,8
		Reutelen	3,3	1,4
		Hoest	5,1	4,8
		Abnormaal klinkende ademhaling	2,7	1,7
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Constipatie	34,8	37,9
		Diarree	15,2	16,4
		Braken	14,9	14,3
		Misselijkheid	27,4	25,9
		Dyspepsie (incl. pyrose)	15,1	14,7
	Vaak	Gezwollen buik	5,7	4,4
		Gastritis	2,4	0,7
		Buikpijn	9,8	13,0
		Hoge buikpijn (epigastrische pijn)	5,4	3,8
		Aambeien	2,1	0,7
Winderigheid	3,9	4,1		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Uitslag	3,3	4,4
		Acne	8,9	7,2
		Pruritus	3,9	5,8
		Nachtelijk zweten	2,1	2,0
		Hyperhidrose	2,1	1,7
		Hirsutisme	4,8	2,0
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Zeer vaak	Pijn in het skeletspierstelsel	12,3	12,5
	Vaak	Rugpijn	6,5	8,2
		Spierspasmen, ,	2,4	1,4
		Artralgie	2,7	2,7
		Myalgie	2,1	1,0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Oedeem	15,8	18,4
		Perifeer oedeem	28,0	30,0
		Vertraagde genezing (zonder infectie)	12,2	10,2
	Vaak	Pijn op de borst	8,6	8,9
		Pijn	7,1	8,2
		Vermoeidheid	7,4	9,6
		Reactie op de toedieningsplaats	4,8	5,1
		Pyrexie	5,4	10,2

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking	Zenapax (%) (N=336)	Placebo (%) (N=293)
		Asthenie	3,3	2,7
		Rillingen	3,0	5,1
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Nierfalen	3,6	3,3
		Necrose van de nierbuisjes	7,4	6,8
		Hydronefrose	2,1	4,4
		Nieraandoening (schade)	4,5	7,8
		Bloeding van de urineweg	2,1	3,4
		Urineretentie	2,1	3,1
		Urinewegaandoening	2,7	2,4
		Oligurie	9,5	10,6
		Dysurie	6,0	12,3
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	Zeer vaak	Post-traumatische pijn	20,8	20,1

*Incidentie van maligniteiten:* Drie jaar na de behandeling was de incidentie van maligniteiten in de placebogroep 7,8% en in de Zenapaxgroep 6,4%. Het aantal posttransplantatielymfomen die met een frequentie van 1,5% in de placebogroep en van 0,7% in de Zenapaxgroep optraden, werd door de toevoeging van Zenapax niet vergroot.

*Hyperglykemie:* Met betrekking tot de abnormale uitslagen van de hematologische of chemische laboratoriumtesten werden geen verschillen gezien tussen de met placebo en de met Zenapax behandelde groepen met uitzondering van de nuchtere bloedglucose. Bij een klein aantal van de met placebo en Zenapax behandelde patiënten werd de nuchtere bloedglucose gemeten. Bij totaal 16% (10 van de 64 patiënten) van de met placebo behandelde patiënten en bij 32% (28 van de 88 patiënten) van de met Zenapax behandelde patiënten waren de nuchtere bloedglucosewaarden verhoogd. Deze hoge waarden traden meestal op tijdens de eerste dag na de transplantatie wanneer de patiënten hoge doses corticosteroiden kregen, of bij diabetespatiënten.

Overlijden gedurende de eerste 6 maanden na de transplantatie werd gemeld in 3,4% van de met placebo behandelde groep en in 0,6% van de met Zenapax behandelde groep. De 12 maanden-mortaliteit bedroeg 4,4% in de met placebo behandelde groep en 1,5% in de met Zenapax behandelde groep.

Episoden met infectie, waaronder virusinfecties, schimmelinfecties, bacteriëmie en sepsis, en pneumonie, werden gemeld bij 72% van de met placebo behandelde patiënten en bij 68% van de met Zenapax behandelde patiënten. De aard van de gemelde infecties was dezelfde in de met Zenapax en de met placebo behandelde groep. Cytomegalovirusinfectie werd gemeld bij 16% van de patiënten in de placebogroep en bij 13% van de patiënten in de Zenapaxgroep.

In zeldzame gevallen zijn ernstige overgevoelighedsreacties na toediening van Zenapax gemeld (zie rubriek 4.4).

*Pediatrie patiënten:* Het veiligheidsprofiel met betrekking tot het gebruik van Zenapax bij pediatrie patiënten was vergelijkbaar met dat bij volwassen patiënten. De volgende bijwerkingen traden echter vaker op bij pediatrie patiënten: diarree (41%), post-operatieve pijn (38%), koorts (33%), braken (33%), hypertensie (28%), pruritus (21%) en infecties van de bovenste luchtwegen (20%) en urinewegen (18%).

#### 4.9 Overdosering

Een maximaal te verdragen dosis is niet bepaald bij de mens en kon niet worden vastgesteld bij dieren, die Zenapax kregen. Een dosis van 1,5 mg/kg is toegediend aan beenmerg transplantatie- patiënten zonder enige daarmee samenhangende bijwerking. In een toxiciteitsstudie met een enkelvoudige dosis van 125 mg/kg, intraveneus toegediend aan muizen, werd geen aanwijzing voor toxiciteit gezien.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressieve middelen  
ATC-code: L04A A08

#### Klinische farmacologie

Zenapax bevat daclizumab, een recombinant gehumaniseerd IgG<sub>1</sub> anti-Tac antilichaam en werkt als een interleukine 2 (IL-2) receptor antagonist. Daclizumab bindt met een hoge specificiteit aan de alfa- of Tac-subeenheid van het hoge affiniteit IL-2 receptorcomplex (wat tot expressie komt op geactiveerde T-cellen) en remt de IL-2 binding en de biologische activiteit. Toediening van Zenapax remt de door IL-2 gemedieerde activatie van de lymfocyten, een kritische route bij de cellulaire immuunrespons, die betrokken is bij de afstoting van het allogeen transplantaat. Daclizumab verzadigt de Tac-receptor gedurende ongeveer 90 dagen bij het aanbevolen doseringsschema bij de meerderheid van de patiënten. In klinische studies ontwikkelden zich bij ongeveer 9% van de met Zenapax behandelde patiënten antilichamen tegen daclizumab maar deze bleken geen invloed uit te oefenen op de effectiviteit, veiligheid, serumspiegels van daclizumab of enige andere onderzochte klinisch relevante parameter.

Afgezien van de verwachte voorbijgaande vermindering van Tac<sup>+</sup>-cellen werden geen grote veranderingen met betrekking tot de circulerende lymfocytenaantallen of celfenotypen waargenomen bij gebruik van een fluorescentie-geactiveerde analysemethode (FACS).

#### Combinatietherapie bij ontvangers van een allogeen niertransplantaat

In de fase III-onderzoeken werd Zenapax toegevoegd aan een standaard immunosuppressief doseringsschema met ciclosporine (5 mg/kg) en steroïden (prednison of methylprednisolon) met of zonder de toevoeging van azathioprine (4 mg/kg).

Beide onderzoeken lieten een statistisch significante superioriteit ten opzichte van placebo zien met betrekking tot het verminderen van het aantal acute afstotingen van een allogeen niertransplantaat zes maanden na de transplantatie, zoals werd bevestigd door biopsie. Uit samengestelde gegevens bleek dat het verschil in biopsie-bewezen acute afstoting één jaar na transplantatie statistisch verschillend bleef (43% versus 28%). De drie-jaarsoverleving van het transplantaat was significant hoger bij de patiënten bij wie geen acute afstoting optrad binnen het eerste jaar na transplantatie (n=345) in vergelijking met de patiënten bij wie een acute afstoting plaatsvond tijdens het eerste jaar na transplantatie (n=190); dit ongeacht de behandeling. De drie jaarsoverleving van het transplantaat was niet significant verschillend tussen placebo en daclizumab in de drievoudige immunosuppressiestudie (83% vs 84%) of in de tweevoudige immunosuppressiestudie (78% vs 82%). De drie-jaarsoverleving van de patiënten was significant verschillend tussen placebo en daclizumab in de tweevoudige immunosuppressiestudie (88% vs 96%; p = 0,017), maar niet in de drievoudige immunosuppressiestudie (94% vs 92%).

Drie jaar na transplantatie was de nierfunctie, beoordeeld door middel van serumcreatinine en GFR, hetzelfde in beide groepen.

Het gunstige effect van profylaxe met Zenapax op de incidentie van acute afstoting na niertransplantatie ging drie jaar na transplantatie niet gepaard met nadelige klinische gevolgen waaronder het ontstaan van post-transplantatie lymfoproliferatieve aandoening (PTLD).

### 5.2 Farmacokinetische gegevens

In klinische studies, waarbij patiënten met een allogene niertransplantatie elke 14 dagen werden behandeld met 1 mg/kg Zenapax, in totaal 5 doses, stegen de gemiddelde piekserumconcentraties

(gemiddelde  $\pm$  SD) tussen de eerste dosis ( $21 \pm 14$   $\mu\text{g/ml}$ ) en de vijfde dosis ( $32 \pm 22$   $\mu\text{g/ml}$ ). De gemiddelde  $\pm$  SD dalserumspiegel voorafgaand aan de vijfde dosis was  $7,6 \pm 4,0$   $\mu\text{g/l}$ . Serumspiegels van 0,5 tot 0,9  $\mu\text{g/ml}$  zijn nodig om de IL-2-receptor te verzadigen en spiegels van 5 tot 10  $\mu\text{g/ml}$  zijn nodig om de door IL-2 gemedieerde biologische activiteit te remmen. Het aanbevolen doseringsschema van daclizumab zal bij de meerderheid van de patiënten de serumconcentraties voldoende handhaven om de IL-2R-alfa-receptoren op de geactiveerde T-lymfocyten te verzadigen gedurende meer dan 90 dagen na de transplantatie. Deze eerste drie maanden is de meest kritische periode na de transplantatie.

De geschatte terminale eliminatiehalfwaardetijd van daclizumab varieerde van 270 tot 919 uur (gemiddeld 480 uur) bij patiënten met een allogene niertransplantatie en komt overeen met die zoals beschreven voor humaan IgG, welke varieerde van 432 tot 552 uur (gemiddeld 480 uur). Dit is toe te schrijven aan de humanisatie van het eiwit.

Populatie-farmacokinetische analyse toonde aan dat de systemische klaring van daclizumab beïnvloed werd door het lichaamsgewicht, de leeftijd, het geslacht, proteïnurie en ras.

De vastgestelde invloed van het lichaamsgewicht op de systemische klaring ondersteunt de dosering van Zenapax op een basis van mg/kg en handhaaft voor patiëntengroepen, met een brede spreiding van demografische kenmerken, een blootstelling aan het geneesmiddel binnen 30% van de referentieblootstelling. Doseringaanpassingen op basis van andere vastgestelde co-variabelen (geslacht, proteïnurie, ras en leeftijd) zijn niet vereist bij patiënten met een allogene niertransplantatie

Pediatrie patiënten: De farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen werden beoordeeld bij 61 pediatrie patiënten die elke 14 dagen werden behandeld met 1 mg/kg Zenapax, in totaal 5 doses. De pieks serumconcentraties (piek  $\pm$  SD) stegen tussen de eerste dosis ( $16 \pm 12$   $\mu\text{g/ml}$ ) en de vijfde dosis ( $21 \pm 14$   $\mu\text{g/ml}$ ). De gemiddelde dalserumspiegel voorafgaand aan de vijfde dosis was  $5,0 \pm 2,7$   $\mu\text{g/l}$ . De Tac-subeenheid van de IL-2-receptor werd onmiddellijk verzadigd na de eerste dosis van 1,0 mg/kg daclizumab en bleef verzadigd gedurende tenminste de eerste drie maanden na de transplantatie. De verzadiging van de Tac-subeenheid van de IL-2-receptor was dezelfde als die werd waargenomen bij volwassen patiënten bij wie hetzelfde doseringsschema werd toegepast.

Er is geen farmacokinetische interactie tussen Zenapax en mycofenolzuur, de actieve metabooliet van mycofenolaat-mofetil (CellCept).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Daclizumab werd goed verdragen na een enkele intraveneuze bolusinjectie of na subcutane doseringen variërend van 50 tot 125 mg/kg bij muizen, ratten en konijnen en na toediening van doses van 15 mg/kg gedurende 28 dagen bij apen. Van de 18 apen had één aap een anafylactische reactie op daclizumab. Aanzienlijke serumspiegels daclizumab werden gehandhaafd, behalve bij 2 van de 18 apen waarbij anti-daclizumab antilichamen ontstonden. *In vitro* was er geen kruisreactiviteit tussen daclizumab en humane cryosecties (28 organen) bij concentraties tot 56 mg/ml, hetgeen de afwezigheid van een niet-specifieke binding aantoont. In de standaardtesten was daclizumab niet genotoxisch.

Een niet-klinische reproductietoxiciteitsstudie met daclizumab heeft een verhoogd risico op vroeg prenataal verlies laten zien bij cynomolgusapen vergeleken met placebo. De gegevens vertonen echter aanzienlijke inter-diervariatie en lagen binnen het historische controlebereik voor deze soort. De prenatale verliezen genomen over de gehele draagperiode liepen uiteen van 20 % tot 45 %. De incidentie van doodgeboorte, keizersnede en stuitbevalling waren vergelijkbaar bij controlegroep en behandelingsgroepen.

In dezelfde niet-klinische reproductietoxiciteitsstudie met daclizumab, werd bij vier van de zeven zogende cynomolgusapen die een 5-10 keer hoger gehalte (10 mg/kg) dan de normale menselijke dosis kregen, een uitscheiding van zeer lage gehalten daclizumab aangetroffen in de moedermelk (0,17 – 0,28 % van het serumgehalte in de moeder).



## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Polysorbaat 80  
Natriumchloride  
Natriumdiwaterstoffosfaat anhydraat  
Dinatriumfosfaat anhydraat  
Zoutzuur, geconcentreerd  
Natriumhydroxide  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Er is geen onverenigbaarheid waargenomen tussen Zenapax en polyvinylchloride zakken of infusiesets.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Na verdunning wordt onmiddellijk gebruik aanbevolen. Bij gebruik is een chemische en fysische stabiliteit gedurende 24 uur bij 2 °C -8 °C of gedurende 4 uur bij 25 °C aangetoond. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product echter onmiddellijk te worden gebruikt. Het is niet de bedoeling het product te bewaren na verdunning tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan het gebruik.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

5 ml in een flacon (type I glas). Verpakkingsgrootten van 1 of 3.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijdering**

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### Instructies voor gebruik en verwerking

Zenapax is NIET bestemd voor directe injectie. Het dient verdund te worden in 50 ml steriele 0,9% natriumchloride-oplossing alvorens het intraveneus aan patiënten toe te dienen. Om de oplossing te mengen niet schudden maar de zak voorzichtig omkeren om schuimvorming te voorkomen. Zorgvuldigheid moet betracht worden om steriliteit van de oplossing te verzekeren, omdat het product geen antimicrobiële conserveermiddelen of bacteriostatische middelen bevat. Zenapax is een kleurloze oplossing en wordt ter beschikking gesteld in een injectieflacon voor eenmalig gebruik. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening geïnspecteerd te worden op zichtbare partikels en op verkleuring. De eenmaal bereide infusie dient onmiddellijk intraveneus toegediend te worden. Indien

de verdunning aseptisch is geschied, kan de infusie 24 uur in de koelkast tussen 2 °C – 8 °C bewaard worden of gedurende 4 uur bij 25 °C.

Andere geneesmiddelen/stoffen dienen niet toegevoegd te worden of tegelijkertijd via dezelfde intraveneuze infuuslijn toegediend te worden.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/098/001 (1 injectieflacon)  
EU/1/99/098/002 (3 injectieflacons)

**9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunning: 26 februari 1999  
Datum van hernieuwing: 14 april 2004

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE.**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE.**

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzame bestanddeel

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet lang ~~er~~ geregistreerd

**A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zenapax 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
Daclizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL**

Daclizumab\*.....5 ml per 1 ml infusie

Eén flacon van 5 ml bevat 25 mg daclizumab\* (5 mg/ml).

\*Recombinant gehumaniseerd IgG1 anti-Tac antilichaam dat geproduceerd is in een muizen-NSO myeloom cellijn met een glutamine synthetase (GS) expressie systeem (NS\_GSO) door middel van recombinant DNA-technologie.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Polysorbaat 80, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaat anhydraat, dinatriumfosfaat anhydraat, geconcentreerd zoutzuur, natriumhydroxide, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 injectieflacon van 5 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik, voor infusie na verdunning  
Lees vóór gebruik de ingesloten bijsluiters

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C)  
Niet in de vriezer bewaren  
Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/098/001

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKINGMOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zenapax 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
Daclizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDEEL**

Daclizumab\*.....5 mg per 1 ml infusie

Eén flacon van 5 ml bevat 25 mg daclizumab\* (5 mg/ml).

\*Recombinant gehumaniseerd IgG1 anti-Tac antilichaam dat geproduceerd is in een muizen-NSO myeloom cellijn met behulp van een glutamine synthetase (GS) expressie systeem (NS\_GSO) door recombinant DNA-technologie.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Polysorbaat 80, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaat anhydraat, dinatriumfosfaat anhydraat, geconcentreerd zoutzuur, natriumhydroxide, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

3 injectieflacons van elk 5 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik, voor infusie na verdunning  
Lees vóór gebruik de ingesloten bijsluiters

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C)  
Niet in de vriezer bewaren  
Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/098/002

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Zenapax 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
Daclizumab

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor intraveneus gebruik na verdunning  
Lees vóór gebruik de ingesloten bijsluiter

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

5 ml

**6. OVERIGE**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**B. BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Zenapax 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
Daclizumab

### Lees de hele bijsluiter aandachtig door voor dat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

### In deze bijsluiter:

1. Wat is Zenapax en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Zenapax gebruikt
3. Hoe wordt Zenapax gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Zenapax
6. Aanvullende informatie

## 1. WAT IS ZENAPAX EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Daclizumab behoort tot een groep geneesmiddelen, immunosuppressiva genaamd. Deze geneesmiddelen helpen de natuurlijke reactie van het lichaam om het getransplanteerde orgaan af te stoten, te onderdrukken.

Daclizumab is een gehumaniseerd monoclonaal antilichaam dat geproduceerd wordt in een muizen-NSO myeloom cellijn met behulp van een glutamine synthetase (GS) expressiesysteem (NS\_GSO) door middel van recombinant DNA technologie. Monoclonale antilichamen zijn eiwitten die andere unieke eiwitten, antigenen genaamd, herkennen en zich daaraan binden. Daclizumab bindt aan een antigeen dat op het oppervlak van specifieke witte bloedcellen, T-lymfocyten genaamd, wordt aangetroffen. Door deze binding wordt de natuurlijke afweerreactie van het lichaam onderdrukt die anders een afstoting van het getransplanteerde orgaan zou kunnen veroorzaken.

Zenapax wordt gebruikt om afstoting van getransplanteerde nieren door het lichaam te voorkomen. Zenapax wordt samen gebruikt met andere immunosuppressieve geneesmiddelen, ciclosporine en corticosteroiden inbegrepen.

## 2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ZENAPAX GEBRUIKT

### Gebruik Zenapax niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor daclizumab of voor één van de andere bestanddelen van Zenapax.
- als u borstvoeding geeft.

Lees hieronder de rubriek over borstvoeding.

### Wees extra voorzichtig met Zenapax

- als u ooit een allergische reactie hebt gehad op andere immunosuppressieve geneesmiddelen die helpen om de natuurlijke afweermechanismen van het lichaam te onderdrukken;

De behandeling met geneesmiddelen die helpen om het natuurlijke afweermechanismen van het lichaam te onderdrukken, kan het risico op de ontwikkeling van kwaadaardige aandoeningen of het krijgen van infecties verhogen. Bij toepassing van Zenapax bij de goedgekeurde indicaties wordt dit risico niet verhoogd als Zenapax gebruikt wordt samen met andere immunosuppressieve geneesmiddelen, inclusief ciclosporine en corticosteroiden.

Ernstige allergische reacties kunnen optreden na toediening van eiwitten. Allergische reacties zijn in zeldzame gevallen gemeld na de infusie van Zenapax. In het geval dat bij u een allergische reactie ontstaat, zal de dokter een passende behandeling instellen.

#### **Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen**

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen. Dat is buitengewoon belangrijk omdat door het gebruik van meer dan een geneesmiddel tegelijkertijd, de werking van geneesmiddelen die u gebruikt, versterkt of verzwakt kan worden. Daarom mag Zenapax niet samen met andere geneesmiddelen gebruikt worden zonder toestemming van uw arts.

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

U mag dit geneesmiddel niet gebruiken als u borstvoeding geeft.

U dient dit geneesmiddel niet te gebruiken als u zwanger bent, tenzij uw arts besluit dat dit voor u nodig is.

Zenapax kan schade toebrengen aan uw ongeboren of zogende baby. Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent, borstvoeding geeft, zwanger wordt of van plan bent om in de nabije toekomst een gezin te stichten.

Uw arts dient u te adviseren over het gebruik van anticonceptie vóórdat de behandeling met Zenapax begint, tijdens de behandeling en bovendien in de 4 maanden na de laatste dosis Zenapax.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er zijn geen aanwijzingen dat Zenapax invloed heeft op uw rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

### **3. HOE WORDT ZENAPAX GEBRUIKT?**

Zenapax is NIET geschikt om direct te injecteren. Het moet verdund worden met 50 ml steriel 0,9% natriumchloride oplossing voordat het aan patiënten wordt toegediend.

Een arts of daartoe bevoegde verpleegkundige zal u een passende dosis (gewoonlijk 1 mg/kg lichaamsgewicht) toedienen in de vorm van een infusie over een periode van 15 minuten. De eerste dosis wordt binnen 24 uur vóór aanvang van de transplantatie toegediend. Daarna worden 4 vervolgdoses toegediend; iedere dosis met een tussenruimte van 14 dagen. Voor een volledige behandeling worden in totaal 5 doses Zenapax toegediend. Een volledige behandeling duurt doorgaans 8 weken.

De vervolgdoses kunnen één dag voor of één dag na de geplande toediening gegeven worden.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

### **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan Zenapax bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u één van de volgende bijwerkingen bemerkt: hoest en kortademigheid, ook in liggende positie, braken, verwarring of minder plassen dan normaal. Deze bijwerkingen kunnen optreden bij het gebruik van Zenapax. Deze bijwerkingen kunnen ernstig zijn en u kunt dringend medische hulp nodig hebben.

Zeer vaak optredende bijwerkingen (bij 1 of meer op de 10 patiënten) zijn:

- moeite met slapen
- beven (tremor)
- hoofdpijn
- hoge bloeddruk (hypertensie)
- moeite met ademen
- constipatie; diarree; braken; misselijkheid; of brandend maagzuur
- pijn in gewrichten en spieren
- overmaat aan vocht in het lichaam (oedeem); gezwollenheid van de armen en benen (perifeer oedeem)
- problemen met het genezen van wonden

Vaak voorkomende bijwerkingen (voorkomend bij tussen de 1 en 10 patiënten op de 100) zijn ontsteking achter in de keel (faryngitis); loopneus (rhinitis); diabetes mellitus; hoge bloedsuiker (hyperglykemie); teveel aan vocht; dehydratie; angst; depressie; duizeligheid; tintelend gevoel; wazig zicht; snelle hartslag (tachycardie); bloedingen; bloedstolling (trombose); lage bloeddruk (hypotensie); ophoping van lymfevocht (lymfocele); ernstige kortademigheid, ook bij het plat liggen 's nachts (pulmonaal oedeem); vocht in de longen (pleurale effusie); klaplong (atelectase); gebrek aan zuurstof in het lichaam (hypoxie); congestie; hoest; luidruchtige of abnormale ademhalingsgeluiden, inclusief reutelende ademhalingsgeluiden; een opgeblazen gevoel van de maag; maagpijn of ongemak; winderigheid; aambeien; uitslag; jeuk; acné; 's nachts zweten; meer zweten; overvloedige haargroei (hirsutisme); rugpijn, spierkrampen, met name in de benen; pijn in de gewrichten (artralgie); spierpijn (myalgie); pijn op de borst; pijn in het algemeen; vermoeidheid; huidirritatie bij de injectieplaats, koorts; rillingen; algemene zwakheid; gezwollen nieren (hydronefrose); bloed in de urine; pijn bij het plassen (dysurie); verminderd plassen (oligurie); pijn na operatieve ingrepen.

In zeldzame gevallen kunnen allergische reacties (overgevoeligheid) op Zenapax optreden.

Sommige bijwerkingen komen waarschijnlijk vaker voor bij kinderen dan bij volwassenen, waaronder diarree, pijn na operatieve ingrepen, koorts, braken, hoge bloeddruk, jeukende huid, neus- en keelinfecties en urineweginfecties.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## **5. HOE BEWAART U ZENAPAX**

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Bewaar in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

Gebruik Zenapax niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en het etiket achter de afkorting EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

## **6. AANVULLENDE INFORMATIE**

## **Wat bevat Zenapax**

- Het werkzame bestanddeel is daclizumab
- De andere bestanddelen zijn polysorbaat 80, natriumchloride, natrium diwaterstoffosfaat anhydraat, dinatrium fosfaat anhydraat, geconcentreerd zoutzuur, natriumhydroxide, water voor injecties.

## **Hoe ziet Zenapax er uit en de inhoud van de verpakking**

Zenapax 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere, kleurloze tot lichtgele vloeistof verkrijgbaar in injectieflacons met 5 ml oplossing. Eén injectieflacon met 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 25 mg daclizumab.

Zenapax is beschikbaar als één injectieflacon per verpakking of in een verpakking met 3 injectieflacons.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingen in de handel gebracht worden.

## **Registratiehouder en fabrikant**

### **Registratiehouder**

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

### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

### **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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op { MM/JJJJ }**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.eu.int/>