

*Produsul medicinal nu mai este autorizat*

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zenapax 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Daclizumab\* .....5 mg pentru un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon a 5 ml conține daclizumab\* 25 mg (5 mg/ml).

\*Anticorp anti-Tac IgG1 recombinant umanizat produs pe o linie de celule mielomatoase murine NSO utilizând un sistem de expresie (NS\_GSO) a glutamin sintetazei (GS) prin tehnologie ADN recombinantă.

Excipienți:

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Lichid limpede până la ușor opalescent, incolor până la ușor gălbui.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Zenapax este indicat pentru profilaxia rejetului acut de organ în transplantul renal alogen *de novo* și se utilizează concomitent cu o schemă de tratament cu imunosupresoare, incluzând ciclosporină și glucocorticoizi, la pacienții care nu sunt hiperimunizați.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Zenapax trebuie prescris numai de către medici cu experiență în utilizarea terapiei imunosupresoare după transplantul de organ.

Doza recomandată de Zenapax pentru adulți și pacienți pediatrici este de 1 mg/kg. Volumul Zenapax care conține doza corespunzătoare se adaugă în 50 ml soluție salină izotonă 0,9% sterilă și se administrează intravenos timp de 15 min. Se poate administra într-o venă periferică sau într-o venă centrală.

Inițial, Zenapax trebuie administrat în cele 24 ore înainte de transplant. Doza următoare și fiecare dintre dozele ulterioare trebuie administrate la intervale de 14 zile, până la un total de cinci doze.

### Vârstnici

Experiența cu Zenapax la pacienții vârstnici (peste 65 ani) este limitată, datorită numărului mic de pacienți vârstnici supuși transplantului renal, dar nu există nici o dovadă că pacienții vârstnici ar necesita doze diferite față de adulți.

### Pacienții cu insuficiență renală severă

La pacienții cu insuficiență renală severă nu este necesară ajustarea dozei.

## Pacienții cu insuficiență hepatică severă

Nu există date disponibile pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Instrucțiunile pentru prepararea perfuziei de Zenapax sunt prezentate la pct. 6.6

### **4.3 Contraindicații**

Zenapax este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la daclizumab sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1).

Zenapax este contraindicat în timpul alăptării.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Nu există experiență privind utilizarea Zenapax la pacienții hiperimunizați.

După administrarea de proteine pot să apară reacții anafilactice. În urma administrării de Zenapax, atât la prima administrare cât și la administrările ulterioare, s-au raportat, rareori, reacții de hipersensibilitate acute, severe (aparitie în 24 ore). Manifestările clinice ale acestor reacții includ hipotensiune arterială, tahicardie, hipoxie, dispnee, wheezing, edem laringian, edem pulmonar, înroșirea feței însoțită de senzație de căldură, diaforeză, creșterea temperaturii, erupție cutanată tranzitorie și prurit. De aceea, medicația necesară pentru tratamentul reacțiilor severe de hipersensibilitate trebuie să fie disponibilă pentru uz imediat.

Pacienții tratați cu imunosupresoare după transplant, prezintă risc crescut de dezvoltare a afecțiunilor limfoproliferative (LPD) și al infecțiilor oportuniste. Deși Zenapax este un medicament imunosupresor, la pacienții tratați cu acest medicament, nu s-a raportat până în prezent o creștere a incidenței afecțiunilor limfoproliferative sau a infecțiilor oportuniste.

Nu există experiență cu privire la expunerea pacienților transplantați la a doua serie de tratament cu Zenapax sau la serii ulterioare de tratament.

Într-un studiu clinic randomizat controlat, la primitorii de transplant cardiac, care a comparat Zenapax cu placebo, fiecare utilizat în asociere cu mofetil micofenolat (CellCept 1,5 g, de două ori pe zi), ciclosporină și corticosteroizi, au existat mai multe decese corelate cu infecții la pacienții cărora li s-a administrat Zenapax. La un an după transplant, 14 pacienți din 216 (6,5%) cărora li s-a administrat Zenapax și 4 din 207 (1,9%) pacienți cărora li s-a administrat placebo au decedat ca urmare a unei infecții, cu o diferență de 4,6% (95% IC : 0,3%, 8,8%). Dintre acești 14 pacienți, 4 au decedat la mai mult de 90 zile după administrarea ultimei doze de Zenapax, ceea ce face mai puțin credibilă ipoteza că Zenapax ar avea un rol în decesul datorat infecției. În general, utilizarea terapiei cu anticorpi antilimfocite policlonale (OKT3, ATG, ATGAM) a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat Zenapax și la pacienții cărora li s-a administrat placebo, cu 18,5% respectiv 17,9%. Cu toate acestea, din 40 pacienți cărora li s-a administrat atât Zenapax cât și terapie antilimfocitară, 8 (20%) au decedat, în timp ce din 37 de pacienți cărora li s-a administrat atât placebo cât și terapie antilimfocitară au decedat 2 (5,4%). Utilizarea concomitentă de Zenapax cu altă terapie cu anticorpi antilimfocitari în contextul imunosupresiei intensive cu ciclosporină, mofetil micofenolat și corticosteroizi poate fi un factor care să determine infecții letale.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Deoarece Zenapax este o imunoglobulină, nu sunt de așteptat interacțiuni metabolice cu alte medicamente.

În studiile clinice cu Zenapax, s-au asociat următoarele medicamente utilizate în transplant, fără semnarea de interacțiuni: ciclosporină, mofetil micofenolat, ganciclovir, aciclovir, tacrolimus, azatioprină, imunoglobulină antitimocitară, muromonab-CD<sub>3</sub> (OKT3) și glucocorticoizi.

## 4.6 Sarcina și alăptarea

### Sarcina

Există date limitate privind utilizarea daclizumab la femeile gravide. Un studiu realizat la maimuțe cynomolgus nu a arătat efecte teratogene, dar a demonstrat o creștere a pierderilor de sarcină premature care rămân în istoricul ratelor avorturilor spontane (vezi pct. 5.3). Relevanța clinică nu este cunoscută.

Zenapax nu trebuie utilizat la femeile gravide decât dacă este absolut necesar.

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul terapiei cu Zenapax și să continue utilizarea lor și în următoarele 4 luni după ultima administrare de Zenapax.

### Alăptarea

Daclizumab se excretă în laptele maimuțelor cynomolgus (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă Zenapax se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, datorită efectelor dăunătoare potențiale asupra nou-născutului, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului și până la 4 luni după ultima administrare de Zenapax.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zenapax nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

Siguranța administrării Zenapax s-a studiat în comparație cu placebo, la pacienții cărora li s-a administrat concomitent medicație imunosupresoare, constând în ciclosporină și glucocorticoizi singure, cu azatioprină asociată sau cu micofenolat mofetil asociat. Datele din patru studii clinice (O14392, O14393, O14874 și O15301) au arătat că incidența și tipul evenimentelor adverse raportate au fost similare pentru pacienții tratați cu Zenapax și pentru cei cărora li s-a administrat placebo. S-au raportat evenimente adverse la 95% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo și la 96% dintre pacienții tratați cu daclizumab. Evenimentele adverse grave s-au raportat la 44,4% dintre cei cărora li s-a administrat placebo și la 39,9% dintre pacienții tratați cu Zenapax.

Evenimentele adverse care au apărut cu o frecvență  $\geq 2\%$  în ambele grupuri, în primele 3 luni de tratament după transplant, sunt prezentate mai jos.

În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $<1/100$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $<1/1000$ ); rare ( $\geq 1/10000$  până la  $<1/10000$ ); foarte rare ( $<1/10000$ ), necunoscut (nu poate fi estimat cu datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Grupa de frecvență	Eveniment advers	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
Infecții și infestări	Frecvente	Faringită	2,4	3,8
		Rinită	3,0	3,1
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Diabet	3,3	4,8
		Supraîncărcare lichidiană	3,3	5,8
		Deshidratare	3,0	3,1
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Insomnie	12,5	13,7
	Frecvente	Depresie	3,3	2,0
		Anxietate	2,1	5,5
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Tremor	19,3	15,7
		Cefalee	15,5	14,7

Aparate, sisteme și organe	Grupa de frecvență	Eveniment advers	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
	Frecvente	Amețeli	5,1	4,4
		Parestezie	3,6	0,9
Tulburări oculare	Frecvente	Vedere încețoșată	2,7	4,4
Tulburări cardiace	Frecvente	Tachicardie	6,5	6,8
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială (incl. agravată)	32,1	27,7
	Frecvente	Hipotensiune arterială	8,6	10,2
		Hemoragie	7,4	10,6
		Limfocele	7,4	6,5
		Tromboză	5,4	4,4
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Dispnee	11,9	15,4
	Frecvente	Edem pulmonar	6,3	4,4
		Revărsat pleural	2,1	1,4
		Atelectazii	3,3	3,8
		Hipoxie	2,7	3,1
		Congestia tractului respirator	3,3	3,8
		Raluri	3,3	1,4
		Tuse	5,1	4,8
		Zgomote respiratorii anormale	2,7	1,7
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Constipație	34,8	37,9
		Diaree	15,2	16,4
		Vărsături	14,9	14,3
		Greață	27,4	25,9
		Dispepsie (incl. pirozis)	15,1	14,7
	Frecvente	Distensie abdominală	5,7	4,4
		Gastrită	2,4	0,7
		Durere abdominală	9,8	13,0
		Durere abdominală la nivelul etajului superior (durere epigastrică)	5,4	3,8
		Hemoroizi	2,1	0,7
		Flatulență	3,9	4,1
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutana tranzitorie	3,3	4,4
		Acnee	8,9	7,2
		Prurit	3,9	5,8
		Transpirații nocturne	2,1	2,0
		Hiperhidroză	2,1	1,7
		Hirsutism	4,8	2,0
Tulburări musculo-scheletice, osoase și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Durere musculo-scheletică	12,3	12,5
	Frecvente	Durere de spate	6,5	8,2
		Spasme musculare	2,4	1,4
		Artralгии	2,7	2,7
		Mialгии	2,1	1,0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edeme	15,8	18,4
		Edeme periferice	28,0	30,0
		Vindecare defectuoasă a plăgilor ( fără infecție)	12,2	10,2
	Frecvente	Dureri la nivelul toracelui anterior	8,6	8,9
		Durere	7,1	8,2
		Oboseală	7,4	9,6
		Reacții la nivelul locului de administrare	4,8	5,1
		Pirexie	5,4	10,2
		Astenie	3,3	2,7
		Frisoane	3,0	5,1
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Insuficiență renală	3,6	3,3
		Necroză tubulară renală	7,4	6,8

Aparate, sisteme și organe	Grupa de frecvență	Eveniment advers	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
		Hidronefroză	2,1	4,4
		Tulburări renale (leziuni)	4,5	7,8
		Hemoragii ale tractului urinar	2,1	3,4
		Retenție urinară	2,1	3,1
		Tulburări ale tractului urinar	2,7	2,4
		Oligurie	9,5	10,6
		Disurie	6,0	12,3
Leziuni, intoxicații	Frecvente	Durere post-traumatică	20,8	20,1

*Incidența malignităților:* La trei ani după tratament, incidența malignității a fost de 7,8% în grupul placebo comparativ cu 6,4% în grupul Zenapax. Adăugarea Zenapax nu a crescut numărul limfoamelor după transplant, care au apărut cu o frecvență de 1,5% în grupul placebo și 0,7% în grupul tratat cu Zenapax.

*Hiperglicemie:* Nu s-au observat diferențe în rezultatele anormale ale testelor de laborator hematologice sau chimice între grupurile de pacienți tratați cu Zenapax sau cărora li s-a administrat placebo, cu excepția glicemiei a jeun. Glicemia a jeun s-a măsurat la un număr mic de pacienți cărora li s-a administrat fie placebo, fie Zenapax. Un total de 16% (10 din 64 pacienți) din grupul cărora li s-a administrat placebo și 32% (28 din 88 pacienți) din grupul tratat cu Zenapax au avut valori crescute ale glicemiei a jeun. Multe dintre aceste valori crescute au apărut fie în prima zi după transplant când pacienților li s-au administrat doze mari de corticosteroizi, fie la pacienții cu diabet zaharat.

În primele 6 luni după transplant s-au raportat decese la 3,4% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo și la 0,6% din grupul celor tratați cu Zenapax. Mortalitatea după 12 luni a fost de 4,4% la grupul la care s-a administrat placebo și de 1,5% la cei tratați cu Zenapax.

S-au raportat episoade infecțioase incluzând infecții virale, infecții fungice, bacteriemii și septicemii, pneumonii, la 72% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo și la 68% dintre cei din grupul tratat cu Zenapax. Natura infecțiilor raportate a fost similară pentru cele două grupuri. S-au raportat infecții cu citomegalovirus la 16% dintre pacienții din grupul placebo și la 13% dintre cei din grupul Zenapax.

După administrarea de Zenapax, s-au raportat, rareori, reacții severe de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4).

Pacienți pediatrici: Profilul de siguranță pentru utilizarea Zenapax la pacienții pediatrici s-a demonstrat a fi comparabil cu cel al pacienților adulți. Cu toate acestea următoarele evenimente adverse au apărut mai frecvent la pacienții pediatrici: diaree (41%), durere postoperatorie (38%), febră (33%), vărsături (33%), hipertensiune arterială (28%), prurit (21%) și infecții ale tractului respirator superior (20%) și ale tractului urinar (18%).

#### 4.9 Supradozaj

La om nu a fost determinată doza maximă tolerată și nu a putut fi obținută la animalele la care s-a administrat Zenapax. La pacienții cu transplant de măduvă osoasă administrarea unei doze de 1,5 mg/kg nu a fost asociată cu apariția de evenimente adverse. Într-un studiu de toxicitate după doză unică efectuat la șoarece, după introducerea intravenoasă a 125 mg/kg, nu s-au observat efecte toxice.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: imunosupresoare selective  
Cod ATC: L04A A08

## **Farmacologie clinică**

Zenapax conține daclizumab, un anticorp anti-Tac, IgG1, umanizat, recombinant și funcționează ca antagonist de receptor de interleukina-2 (IL-2). Daclizumabul se leagă cu o specificitate mare de subunitatea alfa sau Tac a complexului receptor cu înaltă afinitate pentru IL-2 (exprimat pe limfocitele T activate) și inhibă legarea și activitatea biologică a IL-2. Administrarea de Zenapax inhibă activarea limfocitelor mediată de IL-2, o cale critică a răspunsului imun celular implicată în rejetul alogrefei. Daclizumabul saturează receptorul Tac pentru aproximativ 90 zile la dozele recomandate pentru majoritatea pacienților. În studiile clinice, la aproximativ 9% dintre pacienții tratați cu daclizumab s-au dezvoltat anticorpi anti-daclizumab, dar aceasta nu a părut să influențeze eficacitatea, siguranța, concentrațiile plasmatice de daclizumab și oricare din parametri relevanți clinic studiați.

Nu s-au observat alte modificări majore ale numărului de limfocite circulante sau ale fenotipurilor de celule decât scăderea tranzitorie, așteptată a celulelor Tac+, prin metoda de analiză prin sortarea celulelor activate prin fluorescență (FACS).

### Terapia Asociată la Pacienții cu Transplant Renal Alogen

În studiile clinice de fază III, Zenapax a fost adăugat schemei standard de tratament imunosupresor cu ciclosporină (5 mg/kg), glucocorticoizi (prednison sau metilprednisolon), cu sau fără adăugarea de azatioprină (4 mg/kg).

Ambele studii au aratat o superioritate semnificativă statistic față de placebo, în reducerea frecvenței rejetului acut al alogrefei renale la șase luni după transplant, confirmată prin biopsie. Din datele adunate, diferența dintre rejecțiile acute demonstrate prin biopsie, a rămas semnificativ diferită la un an după transplant (43% comparativ cu 28%). Ratele de supraviețuire a grefei la trei ani au fost semnificativ mai mari la acei pacienți care nu au avut rejet acut în primul an după transplant (n=345) comparativ cu cei care au experimentat un rejet acut de organ în primul an (n=190), indiferent de tratament. Menținerea grefei la trei ani nu a fost semnificativ diferită între placebo și daclizumab în studiul cu triplă terapie imunosupresoare (83% comparativ cu 84%) sau în studiul cu terapie imunosupresoare dublă (78% comparativ cu 82%). Rata de supraviețuire a pacienților la trei ani a fost semnificativ diferită între placebo și daclizumab în studiul cu terapie imunosupresoare dublă (88% comparativ cu 96% p=0,017), dar nu și în studiul cu triplă terapie imunosupresoare (94% comparativ cu 92%).

Funcția renală evaluată prin creatinina plasmatică și RFG (rata de filtrare glomerulară) au fost similare în ambele grupuri la trei ani după transplant.

Efectul benefic al profilaxiei cu Zenapax asupra incidenței rejetului acut după transplantul renal nu a fost asociat cu reacții adverse clinice, inclusiv dezvoltarea Bolii Limfoproliferative Post-Transplant (PTLD) la 3 ani după transplant.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

În studiile clinice la pacienții cu alogrefă renală tratați cu Zenapax 1 mg/kg la intervale de 14 zile, cu un total de 5 doze, media concentrațiilor plasmatice maxime (media  $\pm$  deviația standard) a crescut între prima doză (21 $\pm$ 14  $\mu$ g/ml) și a cincea doză (32 $\pm$ 22  $\mu$ g/ml). Concentrația plasmatică  $\pm$  deviația standard înaintea celei de a cincea doze, a fost de 7,6  $\pm$  4  $\mu$ g/ml. Pentru a satura receptorul IL-2 sunt necesare concentrații plasmatice de 0,5-0,9  $\mu$ g/ml, iar pentru a inhiba activitatea biologică mediată de IL-2 sunt necesare concentrații plasmatice de 5-10  $\mu$ g/ml. La majoritatea pacienților dozele recomandate de daclizumab vor menține concentrații plasmatice suficiente pentru a satura receptorii IL-2R alfa, de pe limfocitele T activate, pentru mai mult de 90 zile după transplant. Perioada critică după transplant este reprezentată de primele trei luni.

La pacienții cu alogrefă renală timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal, estimat pentru daclizumab a fost cuprins între 270 și 919 ore (media 480 ore), fiind echivalent cu cel raportat

pentru IgG umană, cuprins între 432 și 552 ore (media 480 ore). Aceasta se poate atribui procesului de umanizare al proteinei.

Analiza farmacocinetică la diferite categorii de populație a arătat că clearance-ul sistemic al daclizumabului a fost influențat de greutatea corporală, vârstă, sex, proteinurie și rasă.

Influența identificată a greutății corporale asupra clearance-ului sistemic justifică stabilirea dozelor de Zenapax în mg/kg și menține expunerea la medicament în limita de 30% a expunerii de referință pentru grupe de pacienți cu o largă distribuție a caracterelor demografice. Pentru pacienții cu alogrefă renală nu sunt necesare ajustări ale dozei bazate pe alte variabile identificate (sex, proteinurie, rasă și vârstă).

Pacienți pediatrici: Proprietățile farmacodinamice și farmacocinetice au fost evaluate la 61 pacienți pediatrici tratați cu doze de Zenapax de 1 mg/kg i.v. la fiecare 14 zile, până la un total de 5 doze. Concentrațiile plasmatiche maxime (maxim ± deviația standard (DS)) a variat între prima doză ( $16 \pm 12$  μg/ml) și a cincea doză ( $21 \pm 14$  μg/ml). Media concentrațiilor plasmatiche înainte de a cincea doză a fost de  $5 \pm 2,7$  μg/ml. Subunitatea Tac a receptorului IL-2 a fost saturată imediat după prima doză de 1 mg/kg daclizumab și a rămas saturată pentru cel puțin, primele trei luni după transplant. Saturarea subunității Tac a receptorului IL-2 a fost similară cu cea observată la pacienții adulți cărora li s-a administrat aceeași schemă de tratament.

Zenapax nu interacționează farmacocinetic cu acidul micofenolic, metabolitul activ al mofetil micofenolatului (CellCept).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Daclizumabul a fost bine tolerat după administrarea unică subcutanată sau intravenoasă în bolus de doze de la 50 până la 125 mg/kg la șoarece, șobolan și iepure, precum și după administrarea repetată timp de 28 de zile de 15 mg/kg la maimuță. Una din 18 maimuțe a prezentat o reacție anafilactică la daclizumab. S-au menținut concentrații plasmatiche apreciabile de daclizumab, cu excepția a 2 din 18 maimuțe care au dezvoltat anticorpi pentru daclizumab. In vitro nu s-a semnalat reactivitate încrucișată între daclizumab la concentrații de până la 56 mg/kg și criosecțiuni umane (28 organe), ceea ce demonstrează absența legării nespecifice. În teste standard daclizumabul nu s-a dovedit genotoxic.

Un studiu non-clinic de toxicitate reproductivă cu daclizumab a demonstrat o creștere a riscului de pierdere prematură de sarcină comparativ cu placebo, la maimuțele cynomolgus. Totuși, datele au arătat o variabilitate inter-animă considerabilă și s-au situat în cadrul intervalului istoric de control pentru aceste specii. Pierderile de sarcină generale pentru întreaga perioadă gestațională au fost cuprinse între 20% și 45%. Incidența nou-născuților morți, cezariană și naștere în prezentație pelvină, a fost comparabilă în grupul de control și în grupul de tratament.

În același studiu non-clinic de toxicitate asupra funcției de reproducere cu daclizumab, patru din șapte maimuțe cynomolgus care alăptează, la care s-a administrat doza standard pentru om multiplicată de 5-10 ori (10 mg/kg), au prezentat concentrații foarte scăzute de daclizumab în lapte (0,17-0,28% din concentrația plasmatică a mamei).

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Polisorbat 80  
Clorură de sodiu  
Dihidrogenofosfat de sodiu anhidru  
Fosfat disodic anhidru  
Acid clorhidric concentrat  
Hidroxid de sodiu



Apă pentru preparate injectabile.

## **6.2 Incompatibilități**

Nu s-a observat nici o incompatibilitate între Zenapax și pungile de clorură de polivinil sau seturile de perfuzie.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

Dupa diluare se recomandă utilizarea imediată. S-a dovedit că stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării este de 24 ore la 2 °C - 8 °C și 4 ore la 25 °C. Cu toate acestea, din punct de vedere microbiologic, produsul diluat trebuie utilizat imediat. Produsul nu este indicat păstrării după diluție, decât dacă aceasta s-a realizat în condiții aseptice controlate și validate. Dacă nu se utilizează imediat, depozitarea în vederea utilizării și condițiile anterioare utilizării soluției constituie responsabilitatea utilizatorului.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

- A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
- A nu se congela.
- A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

5 ml în flacon (sticlă de tip I). Cutii cu 1 sau 3 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea

Zenapax NU se injectează direct. Înainte de administrarea intravenoasă se diluează în 50 ml soluție salină izotonă 0,9% (ser fiziologic). Pentru omogenizarea soluției, punga nu se agită, ci se răstoarnă încet, pentru a evita formarea de spumă. Este necesară prudență pentru asigurarea sterilității soluției preparate, deoarece medicamentul nu conține nici un conservant antimicrobian sau agent bacteriostatic. Zenapax este o soluție incoloră, disponibilă în flacon de unică utilizare. Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de utilizare pentru decelarea eventualelor particule sau modificări de culoare. După preparare, soluția perfuzabilă trebuie administrată imediat. Dacă diluția a fost realizată aseptice, soluția poate fi păstrată timp de 24 de ore la frigider, la temperaturi între 2 °C - 8 °C sau 4 ore la 25 °C.

Nu trebuie adăugate sau administrate simultan alte medicamente/substanțe în aceeași linie venoasă.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Welwyn Garden City  
AL 7 1TW  
Marea Britanie

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/098/001 (cutie cu un flacon)

EU/1/99/098/002 (cutie cu 3 flacoane)

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări : 26 February 1999

Data reînnoirii autorizației: 14 April 2004

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**ANEXA II**

- A. PRODUCĂTORUL(II) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**A. PRODUCĂTORUL(II) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorului(ilor) substanței(lor) biologice active

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

Numele și adresa producătorului(ilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDITII**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

#### **A.ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zenapax 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
Daclizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Daclizumab\* .....5 mg pentru 1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Fiecare flacon de 5 ml conține daclizumab\* 25 mg (5 mg/ml).

\*Anticorp anti-Tac IgG1 recombinant umanizat produs pe o linie de celule mielomatoase murine NSO utilizând un sistem de expresie (NS\_GSO) a glutamin sintetazei (GS) prin tehnologie ADN recombinantă.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Polisorbat 80, clorură de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu anhidru, fosfat disodic anhidru, acid clorhidric concentrat, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 flacon a 5 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Intravenos pentru perfuzie după diluare  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C)

A nu se congela

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/098/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Se eliberează pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zenapax 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
Daclizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Daclizumab\* .....5 mg pentru 1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Fiecare flacon de 5 ml conține daclizumab\* 25 mg (5 mg/ml).

\*Anticorp anti-Tac IgG1 recombinant umanizat produs pe o linie de celule mielomatoase murine NSO utilizând un sistem de expresie (NS\_GSO) a glutamin sintetazei (GS) prin tehnologie ADN recombinantă.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Polisorbat 80, clorură de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu anhidru, fosfat disodic anhidru, acid clorhidric concentrat, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

3 flacoane a 5 ml fiecare

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Intravenos pentru perfuzie după diluare  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C)

A nu se congela

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/098/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Se eliberează pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Zenapax 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
Daclizumab

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Pentru administrare intravenoasă după diluare  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**B. PROSPECTUL**

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Zenapax 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
Daclizumab

### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Zenapax și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Zenapax
3. Cum să luați Zenapax
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zenapax
6. Informații suplimentare

## **1. CE ESTE ZENAPAX ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

Daclizumab aparține unui grup de medicamente numite imunopresoare. Aceste medicamente ajută la inhibarea răspunsului natural al organismului dumneavoastră de a respinge organul transplantat.

Daclizumab este un anticorp monoclonal umanizat produs pe o linie de celule mielomatoase murinice NSO prin utilizarea unui sistem de expresie a glutamin sintetazei (NS\_GSO) prin tehnologie ADN recombinantă. Anticorpul monoclonal este o proteină care recunoaște și se leagă de alte proteine unice ale organismului numite antigene. Daclizumab se leagă de un antigen care se găsește pe suprafața anumitor limfocite (celule albe) numite limfocite T. Această activitate inhibă răspunsul natural imun al organismului, care în alte condiții poate declanșa respingerea organului transplantat.

Zenapax este utilizat pentru a vă proteja organismul de fenomenul de respingere a rinichilor transplantați. Zenapax este utilizat în asociere cu alte medicamente imunopresoare, incluzând ciclosporina și corticosteroizii.

## **2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI ZENAPAX**

### **Nu luați Zenapax**

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la daclizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale Zenapax
- dacă alăptați

Vă rugăm să citiți secțiunea de mai jos despre alăptare.

### **Aveți grijă deosebită când utilizați Zenapax**

- dacă ați avut vreodată o reacție alergică la alte medicamente imunopresoare care ajută la supresia mecanismului natural de apărare al organismului.

Terapia cu medicamente care ajută la oprirea mecanismelor naturale de apărare a organismului poate crește riscul dezvoltării de afecțiuni maligne sau de infecții. Zenapax nu crește acest risc, când se utilizează în asociere cu alte medicamente imunosupresoare, incluzând ciclosporina și corticosteroizii.

Ca urmare a administrării de proteine, pot să apară reacții alergice grave. Reacțiile alergice grave, ca urmare a perfuziei de Zenapax s-au raportat foarte rar. În eventualitatea în care dezvoltați o reacție alergică, medicul dumneavoastră vă va trata cu medicația corespunzătoare.

#### **Utilizarea altor medicamente**

Înainte de începerea tratamentului, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acest lucru este foarte important, pentru că utilizarea a mai mult de un medicament în același timp, poate să amplifice sau să reducă efectul celorlalte medicamente pe care le luați. De aceea, Zenapax nu trebuie utilizat simultan cu alte medicamente, decât cu acordul medicului.

#### **Sarcina și alăptarea**

Nu trebuie să utilizați acest medicament dacă alăptați.

Nu trebuie să utilizați acest medicament dacă sunteți însărcinată, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră decide că este necesar.

Zenapax poate avea un efect dăunător asupra fătului sau asupra nou-născutului alăptat. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, rămâneți gravidă sau planuiți acest lucru în viitorul apropiat.

Medicul dumneavoastră trebuie să vă recomande măsuri contraceptive înaintea inițierii tratamentului cu Zenapax, în timpul tratamentului cu Zenapax, și pentru o perioadă de 4 luni după ultima doză de Zenapax.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu există dovadă care să indice că Zenapax influențează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **3. CUM SĂ LUAȚI ZENAPAX**

Zenapax NU se injectează direct. Înainte de administrare la pacienți, trebuie diluat în 50 ml soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9%.

Personalul medical de specialitate va administra doza potrivită (în mod normal 1 mg/kg corp) sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 15 minute. Prima doză se administrează cu 24 ore înainte de transplant. Veți primi în continuare 4 doze la intervale de 14 zile una față de alta. În total trebuie să primiți 5 doze de Zenapax pentru o cură de tratament completă. O cură de tratament poate dura în mod obișnuit 8 săptămâni.

Vi se pot face și alte perfuzii în ziua dinainte sau după administrarea programată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Zenapax poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate

persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați apariția oricărei din următoarele reacții adverse : tuse și scurtarea respirației, inclusiv când stați întins, vărsături, stare confuzională sau cantitatea de urină este mai mică decât în mod normal. Aceste reacții adverse pot apărea în timp ce luați Zenapax. Aceste reacții adverse pot fi grave și este posibil să aveți nevoie urgent de supraveghere medicală.

Reacții adverse frecvente (apar la 1 sau mai mulți pacienți din 10) :

- tulburări de somn
- tremurături (tremor)
- dureri de cap
- tensiune arterială crescută (hipertensiune)
- dificultăți de respirație
- constipație; diaree; vărsături; greață; arsuri stomacale ??
- durere la nivelul articulațiilor și mușchilor
- exces de fluide în organism (edeme); umflarea brațelor și picioarelor (edeme periferice)
- probleme legate de cicatrizarea rănilor.

Reacții adverse frecvente (apar la un număr de pacienți cuprins între 1 și 10 din 100) sunt inflamația gâtului (faringită); rinoree (rinită); diabet zaharat; concentrație crescută de zahăr în sânge (hiperglicemie); exces de fluide; deshidratare; anxietate; depresie; amețeli; senzații de înțepături; vedere încețoșată; bătăi rapide de inimă (tahicardie); sângerări (hemoragie); cheaguri de sânge (tromboză); tensiune arterială scăzută (hipotensiune); acumularea limfei în anumite părți ale corpului (limfocele); scurtarea severă a respirației, inclusiv în timpul nopții când stați întins (edem pulmonar); lichid la plămân (revărsat pleural); oprirea funcționării plămânilor (atelectazie); lipsă de oxigen în organism (hipoxie); congestie; tuse; zgomote respiratorii anormale sau puternice, inclusiv zgomotele respiratorii cu pocnituri (raluri); stomac umflat; disconfort stomacal sau durere; flatulență; hemoroizi; erupții cutanate; mâncărimi ale pielii; acnee; transpirații nocturne; transpirație abundentă; creșterea excesivă a părului (hirsutism); dureri de spate; crampe musculare, în special la nivelul picioarelor; dureri ale articulațiilor (artralgi); dureri ale mușchilor (mialgii); dureri în piept; durere în general; oboseală; iritarea pielii la nivelul locului de injectare; febră; frisoane; stare de slăbiciune generală; dureri lombare și modificări sau dificultăți la urinare (hidronefroză); sânge în urină; durere la urinare (disurie); reducerea cantității de urină (oligurie); durere după intervenția chirurgicală.

Rar, pot apărea cazuri de reacții alergice (hipersensibilitate) în urma administrării de Zenapax.

Pentru unele reacții adverse, probabilitatea de a apărea este mai mare la copii decât la adulți, acestea includ diaree, durere după intervenția chirurgicală, febră, vărsături, tensiune arterială crescută, mâncărimi ale pielii, infecții la nivelul nasului și gâtului și infecții urinare.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **5. CUM SE PĂSTREAZĂ ZENAPAX**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se păstra la frigider (2 °C - 8°C).

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

Nu utilizați după data de expirare înscrisă pe cutie și etichetă, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

## 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

### Ce conține Zenapax

- Substanța activă este daclizumab.
- Celelalte componente sunt: polisorbitat 80, clorură de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu anhidru, hidrogenofosfat disodic anhidru, acid clorhidric concentrat, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată Zenapax și conținutul ambalajului

Zenapax 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbui și este furnizat în flacoane ce conțin 5 ml soluție. Un flacon cu 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 25 mg daclizumab.

Zenapax este disponibil în cutii cu 1 sau 3 flacoane.  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

#### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Roche Registration Limited,  
6 Falcon Way,  
Shire Park  
Welwyn Garden City,  
AL7 1TW,  
Marea Britanie.

#### Producător:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### Magyarország

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

#### Malta

(See United Kingdom)

#### 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

**Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.eu.int/>