

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zenapax 5 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Daklizumab*5 mg v 1 ml infúzie

Jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje 25 mg daklizumabu* (5 mg/ml).

*Rekombinantná humanizovaná anti-Tac-monoklonálna protilátka IgG1 vyrobená rekombinantnou DNA technológiou na línii myších NSO myelómových buniek použitím expresívneho systému (NS_GSO) glutamín syntetázy (GS).

Pomocné látky:

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číra až slabo opaleskujúca, bezfarebná až slabo žltkastá kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zenapax je indikovaný na prevenciu akútnej rejekcie orgánu u *de novo* alogénnej renálnej transplantácie a používa sa súbežne s imunosupresívami, vrátane cyklosporínu a kortikosteroidov u pacientov, ktorí nie sú vysoko imunizovaní.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zenapax môže predpísať iba lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním imunosupresívnej liečby u pacientov po transplantácii orgánov.

Odporúčaná dávka Zenapaxu je pre dospelých a pediatrických pacientov 1 mg/kg. Množstvo Zenapaxu obsahujúce príslušnú dávku sa pridá do 50 ml sterilného 0,9% fyziologického roztoku a podáva sa intravenózne počas 15 minút. Infúziu je možné podať do periférnej alebo centrálnej žily.

Prvá dávka Zenapaxu sa podáva v priebehu 24 hodín pred transplantáciou. Nasledovná a každá ďalšia dávka sa podáva v 14-dňovom intervale, pričom celkovo sa podáva päť dávok.

Starší pacienti

Vzhľadom na nízky počet starších pacientov podrobujúcich sa transplantácii obličiek, skúsenosti s užívaním Zenapaxu v tejto skupine pacientov (starších ako 65 rokov) sú obmedzené, avšak nebolo preukázané, že by starší pacienti vyžadovali iné dávkovanie ako mladší pacienti.

Pacienti so závažným poškodením obličiek

U pacientov so závažným poškodením obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Pacienti so závažným poškodením pečene

Údaje, týkajúce sa pacientov so závažným poškodením pečene, nie sú k dispozícii.

Pokyny na prípravu Zenapax infúzií sú popísané v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Zenapax je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivosťou na daklizumab alebo na niektorú z pomocných látok tohto lieku (pozri časť 6.1).

Zenapax je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

S podávaním Zenapaxu u vysoko imunizovaných pacientov nie sú skúsenosti.

Po podaní bielkovín sa môžu vyskytnúť anafylaktické reakcie. Zriedkavo boli hlásené závažné, akútne hypersenzitívne reakcie (výskyt v priebehu 24 hodín) na počiatočnú a následnú expozíciu voči Zenapaxu. Klinické odozvy týchto reakcií sú hypotenzia, tachykardia, hypoxia, dyspnoe, dýchavičnosť, opuch hrtanu, pľúcny edém, návaly, potenie, zvýšená teplota, vyrážka a svrbenie. Preto majú byť na liečbu týchto závažných hypersenzitívnych reakcií dostupné lieky na okamžité použitie.

U pacientov dostávajúcich imunosupresívnu liečbu po transplantácii je vyššie riziko vzniku lymfoproliferatívnych ochorení a oportúnnych infekcií. Napriek tomu, že Zenapax patrí medzi imunosupresíva, u pacientov liečených týmto liekom sa doposiaľ nepozoroval zvýšený výskyt lymfoproliferatívnych ochorení alebo oportúnnych infekcií.

U pacientov po transplantácii nie sú skúsenosti s aplikáciou druhého, prípadne ďalších liečebných cyklov Zenapaxu.

V jedinej randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdií u príjemcov srdcového transplantátu, v ktorej sa porovnával účinok Zenapaxu a placebo, pričom sa každý z nich užíval v kombinácii s mykofenolátmofetilom (CellCept 1,5 g dvakrát denne), s cyklosporínom a kortikosteroidmi, bolo viac infekcií spojených s úmrtím u pacientov, ktorí dostávali Zenapax. V prvom roku po transplantácii 14 z 216 pacientov (6,5%), ktorí dostávali Zenapax a 4 pacienti z 207 (1,9%), ktorí dostávali placebo, zomreli v dôsledku infekcie, čo je rozdiel 4,6% (95% CI: 0,3%, 8,8%). Z týchto 14 pacientov, ktorí dostávali Zenapax, 4 zomreli o viac ako 90 dní po podaní poslednej dávky Zenapaxu, na základe čoho je málo pravdepodobné, že by Zenapax hral úlohu pri infekcii sporej s úmrtím. Celkovo liečba polyklonálnymi antilymfocytárnymi protilátkami (OKT3, ATG, ATGAM) bola podobná u pacientov, ktorí dostávali Zenapax a u pacientov, ktorí dostávali placebo, 18,5% a 17,9% podľa poradia. Avšak zo 40 pacientov, ktorí dostávali Zenapax a antilymfocytárnu liečbu, ôsmi pacienti (20,0%) zomreli, zatiaľ čo z 37 pacientov, ktorí dostávali placebo a antilymfocytárnu liečbu, zomreli dvaja (5,4%). Súbežné užívanie Zenapaxu spolu s ďalšími antilymfocytárnymi protilátkami v kontexte intenzívnej imunosupresie cyklosporínom, mykofenolátmofetilom a kortikosteroidmi môže byť faktorom vedúcim k smrti v dôsledku infekcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zenapax je imunoglobulín, a preto sa u neho nepredpokladajú metabolické interakcie s inými liekmi.

V klinických štúdiách sa spolu so Zenapaxom podávali nasledovné lieky užívané pri transplantáciách bez akýchkoľvek interakcií: cyklosporín, mykofenolátmofetil, gancyklovir, acyklovir, takrolimus, azatioprín, antitymocytovej imunoglobulín, muromonab-CD3 (OKT3) a kortikosteroidy.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití daklizumabu u gravidných žien. Štúdiá na makakoch nepreukázala teratogénne účinky, ale preukázala nárast počtu prenatalných abortov, ich počet zostáva v rámci počtu spontánnych potratov zaznamenaných v minulosti (pozri časť 5.3). Klinická významnosť nie je známa.

Zenapax sa nemá používať u gravidných žien, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Ženy v plodnom období musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Zenapaxom a pokračovať v jej používaní ešte ďalšie 4 mesiace po poslednej dávke Zenapaxu.

Laktácia

Daklizumab sa vylučoval do materského mlieka makakov (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa Zenapax vylučuje do materského mlieka u ľudí. Avšak kvôli možným škodlivým účinkom na novorodenca je dojčenie kontraindikované počas liečby a až 4 mesiace po poslednej dávke Zenapaxu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zenapax nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnostný profil Zenapaxu sa porovnával s placebom u pacientov, ktorí súbežne dostávali imunosupresívnu terapiu pozostávajúcu z cyklosporínu a kortikosteroidov samotných, s pridaním azatioprínu alebo pridaním mykofenolátmofetilu. Údaje zo štyroch štúdií (O14392, O14393, O14874 a O15301) preukázali, že výskyt a typ nežiaducich účinkov boli podobné u oboch skupín pacientov dostávajúcich placebo alebo liečených Zenapaxom. Nežiaduce účinky sa zaznamenali u 95% pacientov dostávajúcich placebo a u 96% pacientov liečených daklizumabom. Závažné nežiaduce účinky sa zaznamenali u 44,4% pacientov dostávajúcich placebo a u 39,9% pacientov liečených Zenapaxom.

Nižšie sú uvedené nežiaduce účinky, ktorých výskyt bol $\geq 2\%$ u pacientov v oboch skupinách počas prvých 3 mesiacov po transplantácii.

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce účinky uvedené podľa výskytu s použitím nasledovných kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$), neznáme (nemôžu sa odhadnúť z dostupných údajov). Pre každú skupinu výskytu sú nežiaduce účinky uvedené v klesajúcom poradí podľa závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Výskyt	Nežiaduci účinok	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
Infekcie a nákazy	Časté	Faryngitída	2,4	3,8
		Rinitída	3,0	3,1
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Diabetes mellitus	3,3	4,8
		Retencia tekutín	3,3	5,8
		Dehydratácia	3,0	3,1
Psychické poruchy	Veľmi časté	Insomnia	12,5	13,7
	Časté	Depresia	3,3	2,0
		Úzkosť	2,1	5,5
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Tremor	19,3	15,7
		Bolesť hlavy	15,5	14,7
	Časté	Závrat	5,1	4,4
		Parestézia	3,6	0,9
Ochorenia oka	Časté	Rozmazané videnie	2,7	4,4

Trieda orgánových systémov	Výskyt	Nežiaduci účinok	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
Poruchy srdca	Časté	Tachykardia	6,5	6,8
Cievne poruchy	Veľmi časté	Hypertenzia (vrátane zhoršenia)	32,1	27,7
	Časté	Hypotenzia	8,6	10,2
		Hemorágia	7,4	10,6
		Lymfokéla	7,4	6,5
		Thrombóza	5,4	4,4
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Dyspnoe	11,9	15,4
	Časté	Ľúčny edém	6,3	4,4
		Pleurálny výpotok	2,1	1,4
		Atelektáza	3,3	3,8
		Hypoxia	2,7	3,1
		Kongescia dýchacej sústavy	3,3	3,8
		Šelest	3,3	1,4
		Kašeľ	5,1	4,8
		Nepravidelné dýchacie šelesty	2,7	1,7
Gastrointestinálne poruchy	Veľmi časté	Zápcha	34,8	37,9
		Hnačka	15,2	16,4
		Vracanie	14,9	14,3
		Nauzea	27,4	25,9
		Dyspepsia (vrátane pyrózy)	15,1	14,7
	Časté	Abdominálna distenzia	5,7	4,4
		Gastritída	2,4	0,7
		Bolesť brucha	9,8	13,0
		Bolesť nezávislá na potrave (epigastrická bolesť)	5,4	3,8
		Hemoroidy	2,1	0,7
		Flatulancia	3,9	4,1
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka	3,3	4,4
		Akne	8,9	7,2
		Pruritus	3,9	5,8
		Nočné potenie	2,1	2,0
		Hyperhidróza	2,1	1,7
		Hirsutizmus	4,8	2,0
Poruchy kostrového svalstva, spojivových tkanív a kostí	Veľmi časté	Muskuloskeletárna bolesť	12,3	12,5
	Časté	Bolesť chrbta	6,5	8,2
		Svalové kŕče	2,4	1,4
		Artralgia	2,7	2,7
		Myalgia	2,1	1,0
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Edém	15,8	18,4
		Periférny edém	28,0	30,0
		Zhoršené hojenie (bez infekcie)	12,2	10,2
	Časté	Bolesť na hrudi	8,6	8,9
		Bolesť	7,1	8,2
		Únava	7,4	9,6
		Reakcia v mieste podania	4,8	5,1
		Pyrexia	5,4	10,2
		Asténia	3,3	2,7
		Zimnica	3,0	5,1
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Zlyhanie obličiek	3,6	3,3
		Renálna tubulárna nekróza	7,4	6,8
		Hydronefróza	2,1	4,4

Trieda orgánových systémov	Výskyt	Nežiaduci účinok	Zenapax (%) n=336	Placebo (%) n=293
		Porucha obličiek (poškodenie)	4,5	7,8
		Krvácanie z močovej sústavy	2,1	3,4
		Retencia moču	2,1	3,1
		Porucha močovej sústavy	2,7	2,4
		Oligúria	9,5	10,6
		Dyzúria	6,0	12,3
Úrazy a otravy	Časté	Posttraumatická bolesť	20,8	20,1

Výskyt nádorových ochorení: Po troch rokoch po ukončení terapie Zenapaxom sa nádorové ochorenia vyskytovali u 7,8% pacientov dostávajúcich placebo v porovnaní s 6,4% pacientov liečených Zenapaxom. Pridanie Zenapaxu nezvýšilo počet posttransplantačných lymfómov, ktoré sa objavili s frekvenciou 1,5% u pacientov dostávajúcich placebo a 0,7% u pacientov liečených Zenapaxom.

Hyperglykémia: Neboli pozorované rozdiely v abnormálnych hematologických a chemických testoch medzi skupinami pacientov liečených placebom a Zenapaxom, s výnimkou stanovenia krvného cukru nalačno. Stanovenie krvného cukru nalačno bolo merateľné u malého počtu pacientov liečených placebom a Zenapaxom. Z celkového počtu 16% (10 zo 64 pacientov) liečených placebom a 32% (28 z 88 pacientov) liečených Zenapaxom mali vysokú hodnotu krvného cukru nalačno. Najčastejšie sa tieto hodnoty vyskytovali počas prvého dňa po transplantácii, keď pacienti dostávali vysoké dávky kortikosteroidov alebo u pacientov s diabetom.

Úmrtia vyskytujúce sa v priebehu prvých 6 mesiacov po transplantácii sa zaznamenali u 3,4% pacientov dostávajúcich placebo a u 0,6% pacientov dostávajúcich Zenapax. 12-mesačná mortalita bola 4,4% v skupine dostávajúcej placebo a 1,5% v skupine dostávajúcej Zenapax.

Infekčné ochorenia, zahŕňajúce vírusové infekcie, hubové infekcie, bakterémiu, septikémiu a pneumóniu, boli hlásené u 72% pacientov dostávajúcich placebo a u 68% pacientov dostávajúcich Zenapax. Typy infekčných ochorení boli podobné v oboch skupinách pacientov liečených Zenapaxom alebo placebom. Cytomegalovírusová infekcia sa zistila u 16% pacientov dostávajúcich placebo a u 13% pacientov dostávajúcich Zenapax.

V zriedkavých prípadoch sa po podaní Zenapaxu zistili závažné hypersenzitívne reakcie (pozri časť 4.4).

Pediatrickí pacienti: Zistilo sa, že bezpečnostný profil Zenapaxu u pediatrických pacientov je porovnateľný s bezpečnostným profilom tohto lieku u dospelých. U pediatrických pacientov sa však častejšie pozoroval výskyt nasledujúcich nežiaducich účinkov: hnačka (41%), pooperačné bolesti (38%), horúčka (33%), vracanie (33%), hypertenzia (28%), pruritus (21%), infekcie horných dýchacích ciest (20%) a infekcie močových ciest (18%).

4.9 Predávkovanie

Najvyššia tolerovaná dávka nebola u pacientov stanovená a nebolo možné ju dosiahnuť u zvierat dostávajúcich Zenapax. Príjemcom transplantátu kostnej drene bola podaná dávka 1,5 mg/kg bez akýchkoľvek nežiaducich účinkov. V štúdiu zameranej na jednorazovú toxicitu bola myšiam intravenózne podaná dávka 125 mg/kg, ktorá nepreukázala nijaký toxický účinok.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresívum

Klinická farmakológia

Zenapax obsahuje daklizumab – rekombinantnú, humanizovanú IgG1 protilátku anti-Tac, ktorá pôsobí ako antagonistu receptora pre interleukín 2 (IL-2). Daklizumab sa vysoko špecificky viaže na alfa alebo Tac podjednotku komplexu receptora pre IL-2 s vysokou afinitou (nachádzajúceho sa na aktivovaných T bunkách) a bráni naviazaniu a tým aj biologickej aktivite IL-2. Podanie Zenapaxu inhibuje aktiváciu lymfocytov sprostredkovanú IL-2, ktorá predstavuje kľúčovú cestu v bunkovej imunitnej odpovedi podieľajúcej sa na alogénnej rejekcii transplantátu. U väčšiny pacientov daklizumab podávaný podľa odporúčanej dávkovacej schémy nasýti Tac receptor približne na 90 dní. V klinických štúdiách so Zenapaxom sa zistila prítomnosť protilátok proti daklizumabu približne u 9% liečených pacientov, ale nezdalo sa, že by ich prítomnosť ovplyvňovala účinnosť, bezpečnosť a plazmatické hladiny daklizumabu alebo ľubovoľné iné vyšetřované klinicky dôležité parametre.

Pri analýze za použitia fluorescenciou-aktivovaného triedenia buniek (fluorescence-activated cell sorter, FASC) sa nezistili žiadne významnejšie zmeny počtu cirkulujúcich lymfocytov alebo bunkových fenotypov iné než očakávaný prechodný pokles buniek Tac+.

Kombinovaná liečba u pacientov po alogénnej transplantácii obličiek

V štúdiách III. fázy sa Zenapax pridal k štandardnej imunosupresívnej liečbe cyklosporínom (5 mg/kg) a steroidmi (prednizón alebo metylprednizolón) spolu s azatioprínom (4 mg/kg) alebo bez neho.

Obidve štúdie ukázali, že Zenapax mal štatisticky významnejší účinok ako placebo, čo sa týka zníženia frekvencie akútnej renálnej alogénnej rejekcie, ako bolo potvrdené biopsiou 6 mesiacov po transplantácii. Na základe spoločných údajov rozdiel v akútnej rejekcii potvrdené biopsiou ostal štatisticky odlišný jeden rok po transplantácii (43% v porovnaní s 28%). Pomer prežitia štepu po troch rokoch bol významne vyšší u pacientov, u ktorých sa neprejavila akútna rejekcia v prvom roku po transplantácii (n = 345) v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa prejavila akútna rejekcia počas prvého roka (n = 190) bez ohľadu na liečbu. Na základe štúdie s tromi imunosupresívami (83% vs. 84%) alebo s dvoma imunosupresívami (78% vs. 82%) sa nezistil významný rozdiel medzi placebom a daklizumabom, čo sa týka prežitia štepu po troch rokoch. Čo sa týka pomeru prežitia pacientov po troch rokoch, zistil sa významný rozdiel medzi placebom a daklizumabom na základe štúdie s dvoma imunosupresívami (88% vs. 96%, p = 0,017), ale nie v štúdií s tromi imunosupresívami (94% vs. 92%).

Tri roky po transplantácii bola renálna funkcia, vyhodnotená na základe sérového kreatinínu a GFR, podobná v oboch skupinách.

Úžitok profylaxie Zenapaxom pri výskyte akútnej rejekcie po renálnej transplantácii nesúvisel s nepriaznivými klinickými následkami vrátane rozvinutia posttransplantačného lymfoproliferatívneho ochorenia (PTLD) 3 roky po transplantácii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V klinických štúdiách s pacientmi po alogénnej transplantácii obličiek, ktorí dostali spolu 5 dávok Zenapaxu (1 mg/kg) v intervaloch 14 dní, došlo k zvýšeniu priemerných maximálnych plazmatických koncentrácií (priemer ± štandardná odchýlka) medzi prvou dávkou (21 ± 14 µg/ml) a piatou dávkou (32 ± 22 µg/ml). Priemer ± štandardná odchýlka minimálnej plazmatickej koncentrácie pred podaním piatej dávky boli 7,6 ± 4,0 µg/ml. Plazmatické koncentrácie v rozpätí 0,5 až 0,9 µg/ml sú potrebné na nasýtenie receptora pre IL-2 a hladiny 5 až 10 µg/ml sú potrebné na potlačenie biologického účinku sprostredkovaného IL-2. Odporúčané dávkovanie daklizumabu udrží u väčšiny pacientov plazmatické koncentrácie na dostatočnej úrovni pre nasýtenie IL-2R alfa receptorov na aktivovaných T lymfocytoch po dobu viac ako 90 dní po transplantácii. Prvé tri mesiace po transplantácii sú najkritickejšími obdobiami.

Odhadovaný terminálny polčas eliminácie daklizumabu u pacientov po alogénnej transplantácii obličiek bol v rozsahu od 270 do 919 hodín (priemer 480 hodín) a bol rovnaký ako polčas eliminácie ľudského IgG, ktorý bol v rozsahu od 432 do 552 hodín (priemerne 480 hodín). Tento fakt je dôsledkom humanizácie bielkoviny.

Populačná analýza farmakokinetiky ukázala, že na systémový klírens daklizumabu mala vplyv celková telesná hmotnosť, vek, pohlavie, proteinúria a rasa.

Zistený vplyv telesnej hmotnosti na systémový klírens podporuje dávkovanie Zenapaxu na základe mg/kg a v skupinách pacientov so širokým rozpätím demografických charakteristík udržiava expozíciu voči lieku v rámci 30% referenčnej expozície. U pacientov po alogénnej transplantácii obličiek nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania vzhľadom na iné stanovené spoločné premenné (pohlavie, proteinúria, rasa a vek).

Pediatrickí pacienti: Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti sa hodnotili u 61 pediatrických pacientov liečených Zenapaxom v i.v. dávke 1 mg/kg každých 14 dní, celkovo 5 dávok. Maximálne sérové koncentrácie (priemer \pm štandardná odchýlka) sa zvýšili medzi prvou dávkou (16 ± 12 $\mu\text{g/ml}$) a piatou dávkou (21 ± 14 $\mu\text{g/ml}$). Priemerná minimálna sérová koncentrácia pred piatou dávkou bola $5,0 \pm 2,7$ $\mu\text{g/ml}$. Tac podjednotka receptora pre IL-2 sa nasýtila ihneď po prvej dávke daklizumabu (1,0 mg/kg) a tento účinok pretrvával najmenej tri mesiace po transplantácii. Nasýtenie Tac podjednotky receptora pre IL-2 bolo podobné ako u dospelých pacientov dostávajúcich rovnaké dávky lieku.

Medzi Zenapaxom a kyselinou mykofenolovou, ktorá je účinným metabolitom mykofenolátmofetilu (CellCept), sa nezistili žiadne farmakokinetické interakcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Daklizumab bol dobre tolerovaný po jednorazovom bolusovom podaní intravenózne alebo subkutánnej dávky v rozsahu 50 až 125 mg/kg myšiam, potkanom a králikom a po 28-dňovom podávaní opiciam v dávke 15 mg/kg. U jednej z 18 opíc sa zistila anafylaktická reakcia na daklizumab. Boli udržané stanoviteľné plazmatické hladiny daklizumabu okrem 2 z 18 opíc, u ktorých sa vytvorili protilátky proti daklizumabu. Pri koncentráciách do 56 mg/ml sa medzi daklizumabom a ľudskými zmrazenými rezmi (28 orgánov) *in vitro* nezistila skřížená reaktivita, čo poukazuje na chýbanie nešpecifickej väzby. V štandardných testoch sa nedokázal genotoxický účinok daklizumabu.

V predklinickej štúdiu reprodukčnej toxicity s daklizumabom preukázala zvýšené riziko včasných prenatalných strát plodov u makakov v porovnaní s placebom. Údaje však preukázali značné rozdiely medzi jednotlivými makakmi, tieto rozdiely boli v rozsahu, ktorý bol zaznamenaný v minulosti pre druh makak cynomolgus. Celkové prenatalné straty pre celú gestačnú periódu boli v rozsahu 20% až 45%. Výskyt narodenia mŕtveho plodu, cisárskeho rezu a pôrodu plodu v panvovej polohe boli porovnateľné medzi kontrolnou a liečebnou skupinou.

V tej istej predklinickej štúdiu reprodukčnej toxicity s daklizumabom u štyroch zo siedmich dojčiacich makakov, ktorí dostali 5 – 10 násobok (10 mg/kg) normálnej ľudskej dávky, sa zistili v materskom mlieku vylúčené veľmi nízke hladiny daklizumabu (0,17 – 0,28% hladín v materskom sére).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

polysorbát 80
chlorid sodný
hydrogénfosforečnan sodný
dihydrogénfosforečnan sodný
koncentrovaná kyselina chlorovodíková

hydroxid sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nepozorovala sa žiadna inkompatibilita medzi Zenapaxom a polyvinylchloridovými vreckami alebo infúznymi súpravami.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Rekonštituovaný roztok sa odporúča použiť okamžite. Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku bola dokázaná počas 24 hodín pri 2°C – 8°C alebo počas 4 hodín pri 25°C. Z mikrobiologického hľadiska sa musí rozpustený liek použiť okamžite. Po nariadení je možné uchovávať liek iba za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Ak sa liek nepoužije okamžite, používateľ je zodpovedný za dĺžku a podmienky jeho uchovávania pred použitím.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

- Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
- Neuchovávajte v mrazničke.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml v injekčnej liekovke (sklo typu I). Veľkosť balenia 1 alebo 3.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Zenapax NIE JE určený na priamu injekciu. Pred intravenóznym podaním pacientovi je potrebné liek zriediť v 50 ml sterilného 0,9% roztoku chloridu sodného. Pri miešaní roztoku netraste, jemne prevráťte vak tak, aby sa nevytvorila pena. Keďže tento liek neobsahuje žiadne ochranné antimikrobiálne alebo bakteriostatické látky, je potrebné sa postarať o zabezpečenie sterility pripraveného roztoku. Zenapax je bezfarebný roztok, ktorý sa dodáva v injekčných liekovkách na jednorazové použitie. Lieky určené na parenterálnu aplikáciu je potrebné pred podaním zrakom skontrolovať na prítomnosť drobných častíc a zmeny sfarbenia. Infúzny roztok sa musí podať intravenózne ihneď po jeho príprave. Ak sa roztok nariedi za aseptických podmienok, je možné ho uchovávať 24 hodín v chladničke pri 2°C - 8°C alebo 4 hodiny pri 25°C.

Uvedený liek sa v infúzii nesmie podávať so žiadnymi inými liekmi/látkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/99/098/001 (balenie s jednou injekčnou liekovkou)

EU/1/99/098/002 (balenie s 3 injekčnými liekovkami)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26.02.1999

Dátum predĺženia: 14.04.2004

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Zenapax 5 mg/ml infúzny koncentrát
Daklizumab

2. LIEČIVO

Daklizumab*5 mg v 1 ml infúzie

Jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje 25 mg daklizumabu*(5 mg/ml).

*Rekombinantná humanizovaná anti-Tac-monoklonálna protilátka IgG1 vyrobená rekombinantnou DNA technológiou na línii myších NSO myelómových buniek použitím expresívneho systému (NS_GSO) glutamín syntetázy (GS).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Polysorbát 80, chlorid sodný, hydrogénfosforečnan sodný, dihydrogénfosforečnan sodný, koncentrovaná kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka s obsahom 5 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie. Pred použitím riediť
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C)
Neuchovávať v mrazničke
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/098/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Zenapax 5 mg/ml infúzny koncentrát
Daklizumab

2. LIEČIVO

Daklizumab*.....5 mg v 1 ml infúzie

Jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje 25 mg daklizumabu*(5 mg/ml).

*Rekombinantná humanizovaná anti-Tac-monoklonálna protilátka IgG1 vyrobená rekombinantnou DNA technológiou na línii myších NSO myelómových buniek použitím expresívneho systému (NS_GSO) glutamín syntetázy (GS).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Polysorbát 80, chlorid sodný, hydrogénfosforečnan sodný, dihydrogénfosforečnan sodný, koncentrovaná kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

3 injekčné liekovky s obsahom 5 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie. Pred použitím riediť
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C)
Neuchovávať v mrazničke
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/098/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Zenapax 5 mg/ml infúzny koncentrát
Daklizumab

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na vnútrožilové použitie po zriedení
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

5 ml

6. INÉ

B. PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Zenapax 5 mg/ml infúzny koncentrát
Daklizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uchovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Zenapax a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Zenapax
3. Ako používať Zenapax
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zenapax
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE ZENAPAX A NA ČO SA POUŽÍVA

Daklizumab patrí do skupiny liekov nazývaných imunosupresíva. Tieto lieky pomáhajú potláčať prirodzenú odpoveď tela, ktorou je odvrhnutie transplantovaného orgánu.

Daklizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka vyrobená rekombinantnou DNA technológiou na línii myších NSO myelómových buniek použitím expresívneho systému (NS_GSO) glutamín syntetázy (GS).

Monoklonálne protilátky sú proteíny, ktoré rozoznávajú ďalšie zvláštne proteíny v tele nazývané antigény a viažu sa na ne. Daklizumab sa viaže na antigén, ktorý sa nachádza na povrchu špecifických bielych krviniek nazývaných T lymfocyty. Táto aktivita potláča prirodzenú imunitnú odpoveď tela, ktorá by inak mohla spôsobiť odvrhnutie transplantátu.

Zenapax sa používa na prevenciu odvrhnutia transplantovaných obličiek. Zenapax sa používa spolu s ďalšími imunosupresívnymi liekmi, vrátane cyklosporínu a kortikosteroidov.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE ZENAPAX

Nepoužívajte Zenapax

- keď ste alergický (precitlivený) na daklizumab alebo niektorú z ďalších zložiek Zenapaxu.
- keď dojdete.

Prečítajte si, prosím, ďalej uvedenú časť dojčenie.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Zenapaxu

- ak ste niekedy mali alergickú reakciu na iné imunosupresívne lieky, ktoré pomáhajú potláčať prirodzené obranné mechanizmy tela.

Liečba liekmi, ktoré pomáhajú potláčať prirodzené obranné mechanizmy tela, môže zvýšiť riziko rozvoja malígnych nádorov alebo infekcií. Zenapax nezvyšuje toto riziko, ak sa užíva spolu s inými imunosupresívnymi liekmi, vrátane cyklosporínu a kortikosteroidov.

Po podaní proteínov sa môžu vyskytnúť vážne alergické reakcie. Alergické reakcie po infúzii Zenapaxu boli hlásené zriedka. V prípade, že sa u Vás prejaví alergická reakcia, Váš lekár Vám predpíše príslušnú liečbu.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to mimoriadne dôležité, pretože súbežné užívanie viac ako jedného lieku môže zosilniť alebo oslabiť účinok liekov, ktoré užívate. Preto sa Zenapax nemá užívať s inými liekmi bez súhlasu Vášho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

Nesmiete užívať tento liek, ak dojčíte.

Nemáte užívať tento liek, ak ste tehotná, pokiaľ Váš lekár nerozhodne, že je to pre Vás nevyhnutné.

Zenapax môže poškodiť Vaše nenarodené alebo dojčené dieťa. Oznámte okamžite svojmu lekárovi, ak ste tehotná, dojčíte, otehotniete alebo si plánujete založiť rodinu v blízkej budúcnosti.

Váš lekár Vám má poradiť o užívaní antikoncepcie pred začiatkom liečby Zenapaxom, počas liečby Zenapaxom a počas ďalších 4 mesiacov po poslednej dávke Zenapaxu.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neexistuje žiadny dôkaz, ktorý by naznačoval, že Zenapax má účinok na Vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. AKO POUŽÍVAŤ ZENAPAX

Zenapax NIE JE určený na priamu injekciu. Pred podaním pacientovi je potrebné liek zriediť v 50 ml sterilného 0,9% roztoku chloridu sodného.

Odborník zdravotníckeho zariadenia Vám podá vhodnú dávku (zvyčajne 1 mg/kg telesnej hmotnosti) vo forme intravenózneho infúzie, ktorá trvá 15 minút. Prvá dávka sa podáva do 24 hodín pred transplantáciou. Potom dostanete 4 ďalšie dávky, a to v odstupe 14 dní od každej ďalšej dávky. Celkovo máte dostať počas kompletného liečebného cyklu Zenapaxom 5 dávok. Liečba zvyčajne trvá 8 týždňov.

Ďalšie infúzie môžete dostať deň pred alebo po plánovanom podaní.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Zenapax môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Oznámte okamžite svojmu lekárovi, ak spozorujete výskyt ktoréhokoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov: kašeľ a skrátený dych aj v ležiacej polohe, vracanie, zmätenosť alebo menej časté močenie ako obvyčajne. Tieto vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť, keď sa používa Zenapax. Tieto vedľajšie účinky môžu byť vážne a môžete potrebovať naliehavú lekársku starostlivosť.

Veľmi častými vedľajšími účinkami (vyskytujúcimi sa u 1 alebo viac pacientov z 10) sú:

- ťažkosti so spánkom
- trasenie (tremor)
- bolesť hlavy
- zvýšený krvný tlak (hypertenzia)

- ťažkosti s dýchaním
- zápcha; hnačka; vracanie; nevoľnosť; alebo pálenie záhy
- bolesť v kĺboch a svaloch
- nadbytok tekutiny v tele (edém); puchnutie ramien a nôh (periférny edém)
- problémy s hojením poranenia

Častými vedľajšími účinkami (vyskytujúcimi sa u 1 až 10 pacientov zo 100) sú zápal hltana (faryngitída); nádcha (rinitída); cukrovka; zvýšený obsah cukru v krvi (hyperglykémia); zadržiavanie tekutín; odvodnenie; úzkosť; depresia; závrat; pocit mravčenia; rozmazané videnie; zrýchlenie srdcovej činnosti (tachykardia); krvácanie (hemorágia); krvná zrazenina (trombóza); nízky krvný tlak (hypotenzia); nahromadenie lymfy v jednej časti tela (lymfokéla); ťažký skráteneý dych, vrátane ležania vo vodorovnej polohe v noci (pľúcny edém); tekutina v pľúcach (pleurálny výpotok); bezvzdušnosť pľúc (atelektáza); nedostatok kyslíka v tele (hypoxia); nával krvi; kašeľ; hlučné alebo nepravidelné dýchacie šelesty, vrátane chrčiacich dýchacích šelestov (šelesty); napuchnutý žalúdok; bolesť žalúdka alebo nevoľnosť; plynatosť; hemoroidy; vyrážka; svrbenie kože; akne; nočné potenie; zvýšené potenie; nadmerné ochlpenie (hirsutizmus); bolesť chrbta; kŕče svalov, najmä v nohách; bolesť v kĺboch (artralgia); bolesť svalov (myalgia); bolesť na hrudi; všeobecne bolesť; únava; podráždenie kože v mieste podania injekcie; horúčka; zimnica; celková slabosť; bolesť v oblasti bedier a zmeny alebo ťažkosti pri močení (hydronefróza); krv v moči; bolesť pri močení (dyzúria); znížené množstvo vylučovaného moču za deň (oligúria); bolesť po operácii.

Zriedkavo sa môžu vyskytnúť alergické reakcie (precitlivenosť) na Zenapax.

Niektoré vedľajšie účinky sa vyskytujú s väčšou pravdepodobnosťou u detí ako u dospelých, sú to hnačka, bolesť po operácii, horúčka, vracanie, zvýšený krvný tlak, svrbenie kože, infekcie nosa a hltana a infekcie v moči.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ ZENAPAX

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2°C - 8°C).

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Nepoužívajte Zenapax po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a na štítku injekčnej liekovky po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Zenapax obsahuje

- Liečivo je daklizumab.
- Ďalšie zložky sú polysorbát 80, chlorid sodný, hydrogénfosforečnan sodný, dihydrogénfosforečnan sodný, koncentrovaná kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekciu.

Ako vyzerá Zenapax a obsah balenia

Zenapax 5 mg/ml infúzny koncentrát je číra, bezfarebná až slabo žltkastá kvapalina, ktorá sa dodáva v injekčných liekovkách obsahujúcich 5 ml roztoku. Jedna injekčná liekovka s 5 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 25 mg daklizumabu.

Zenapax je dostupný v balení s 1 alebo 3 injekčnými liekovkami.
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

UAB „Roche Lietuva“
Tel: +370 5 2546799

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.eu.int/>