

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zenapax 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

daclizumab*5 mg v 1 ml infuzije

Ena 5 ml viala vsebuje 25 mg daclizumaba* (5 mg/ml).

* Rekombinantno humanizirano IgG1 anti-Tac protitelo, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA iz celične kulture mieloma NSO glodalcev s pomočjo ekspresijskega sistema glutamin sintetaze (NS_GSO, glutamin synthetase expression system).

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bistra do rahlo opalescenčna, brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zenapax je indiciran za preprečevanje akutne zavrnitve organa pri *de novo* alogeni ledvični transplantaciji. Uporablja se skupaj z imunosupresivnimi učinkovinami, vključno s ciklosporinom in kortikosteroidi pri bolnikih, ki niso visoko senzibilizirani.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zenapax lahko predpišejo le zdravniki z izkušnjami pri uporabi imunosupresivnega zdravljenja pri transplantaciji organov.

Priporočen odmerek Zenapaxa pri odraslih in otrocih je 1 mg/kg. Volumen Zenapaxa, ki vsebuje ustrezen odmerek, dodamo k 50 ml sterilne 0,9-% raztopine natrijevega klorida in apliciramo intravensko v obdobju 15 minut. Lahko ga apliciramo v periferno ali centralno veno.

Prvi odmerek Zenapaxa moramo aplicirati 24 ur pred transplantacijo. Naslednji odmerek in vsi nadaljnji odmerki se dajejo v 14-dnevnih intervalih do skupno pet odmerkov.

Starejši bolniki

Izkušnje z Zenapaxom pri ostarelih bolnikih (nad 65 let) so omejene zaradi majhnega števila starejših bolnikov, ki prejmejo ledvični presadek. Ni podatkov, ki bi kazali, da je pri starejših bolnikih odmerjanje drugačno kot pri mlajših.

Bolniki s hudo ledvično okvaro

Za bolnike s hudo ledvično okvaro ni treba prilagajati odmerka.

Bolniki s hudo jetrno okvaro

Za bolnike s hudo jetrno okvaro ni podatkov.

Navodila za pripravo infuzije zdravila Zenapax so opisana v poglavju 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Zenapax je kontraindiciran pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za daclizumab ali katerokoli sestavino tega zdravila (glejte poglavje 6.1).

Zenapax je kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za uporabo Zenapaxa pri visoko senzibiliziranih bolnikih ni izkušenj.

Lahko se pojavijo anafilaktične reakcije, ki sledijo aplikaciji beljakovin. Hude akutne (nastop v 24 urah) preobčutljivostne reakcije po prvi in po naslednjih izpostavitvah zdravilu Zenapax so se pojavile redko. Klinični znaki teh reakcij so vključevali hipotenzijo, tahikardijo, hipoksijo, dispnejo, sopenje, edem grla, pljučni edem, rdečico, diaforezo, porast telesne temperature, izpuščaj in koprivnico. Zdravila za zdravljenje resnih preobčutljivostnih reakcij morajo biti na razpolago za takojšnjo uporabo.

Pri bolnikih, ki so na imunosupresivnem zdravljenju po transplantaciji, obstaja večje tveganje za razvoj limfoproliferativnih bolezni (LPD) in oportunističnih okužb. Od začetka uporabe Zenapaxa kot imunosupresivnega zdravila, pri bolnikih zdravljenih z Zenapaxom, niso opazili porasta LPD ali oportunističnih okužb.

Pri prejemnikih presadkov do zdaj še ni izkušenj z dvakratnim ali večkratnim zdravljenjem z Zenapaxom.

V randomiziranem nadziranem kliničnem preskušanju so pri prejemnikih srčnega presadka primerjali Zenapax in placebo v kombinaciji z mofetilmikofenolatom (CellCept 1,5 g dvakrat na dan), ciklosporinom in kortikosteroidi. Pri bolnikih, ki so prejeli Zenapax, so opazili večje število smrti, povezanih z okužbami. 1 leto po prejetju presadka je pri 14 od 216 (6,5 %) bolnikov, ki so jemali Zenapax in pri 4 od 207 (1,9 %) bolnikov, ki so prejeli placebo, nastopila smrt zaradi okužbe (razlika 4,6 %; 95-% interval zaupanja: 0,3 %, 8,8 %). Od 14 bolnikov, ki so jemali Zenapax, so 4 bolniki umrli pozneje kot 90 dni po prejetju zadnjega odmerka Zenapaxa, zato ni verjetno, da bi bil Zenapax povezan s smrtjo zaradi okužbe. V splošnem je zdravljenje s poliklonskimi antilimfocitnimi protitelesi (OKT3, ATG, ATGAM) prejelo podobno število bolnikov, ki so jemali Zenapax (18,5 %) ali placebo (17,9 %). Od 40 bolnikov, ki so prejeli Zenapax in antilimfocitno zdravljenje, jih je 8 (20 %) umrlo. Od 37 bolnikov, ki so prejeli placebo in antilimfocitno zdravljenje, sta umrla 2 (5,4 %). Sočasna uporaba Zenapaxa z drugim zdravljenjem z antilimfocitnimi protitelesi lahko v smislu intenzivne imunosupresije s ciklosporinom, mofetilmikofenolatom in kortikosteroidi privede do smrtno okužbe.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zenapax je imunoglobulin, zato ni pričakovati metaboličnih medsebojnih delovanj z drugimi zdravili.

Pri kliničnih preskušanjih z Zenapaxom ni bilo medsebojnih delovanj z naslednjimi zdravili za transplantacijo: ciklosporinom, mofetilmikofenolatom, ganciklovirjem, aciklovirjem, takrolimusom, azatioprinom, antitimocitnim imunoglobulinom, muromonabom-CD3 (OKT3) in kortikosteroidi.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi daclizumaba pri nosečnicah so na voljo le omejeni podatki. Študija pri opicah *Cynomolgus* ni pokazala teratogenih učinkov, ampak povečanje zgodnjih prenatalnih izgub, ki so v okviru pričakovane pogostnosti spontanih abortusov pri tej živalski vrsti (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen teh ugotovitev ni poznan.

Zdravila Zenapax ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Zenapax uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo in z njo nadaljevati še dodatne 4 mesece po prejemu zadnjega odmerka zdravila Zenapax.

Dojenje

Daclizumab se izloča v mleko opic *Cynomolgus* (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se zdravilo Zenapax izloča v humano mleko. Zaradi možnega škodljivega učinka na novorojenčka je dojenje med zdravljenjem in 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Zenapax kontraindicirano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zenapax nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Varnostni profil Zenapaxa so primerjali s placebom pri bolnikih, ki so sočasno prejeli imunosupresivna zdravila, ki so vključevala ciklosporin in kortikosteroide same ali sočasno z azatioprinom ali mofetilmikofenolatom. Podatki iz štirih študij (O14392, O14393, O14874 in O15301) so pokazali, da so bili incidenca in tipi neželenih učinkov podobni pri bolnikih, ki so prejeli placebo in pri bolnikih, ki so prejeli Zenapax. Neželeni učinki so se pojavili pri 95 % bolnikov, zdravljenih s placebom, in pri 96 % bolnikov, zdravljenih z daclizumabom. Resni neželeni učinki so se pojavili pri 44,4 % bolnikov, zdravljenih s placebom, in pri 39,9 % bolnikov, zdravljenih z Zenapaxom.

Neželeni učinki, ki so se pojavili z $\geq 2\%$ pogostnostjo pri bolnikih v katerikoli skupini v prvih 3 mesecih po presaditvi, so naštetih spodaj.

Neželeni učinki so znotraj organskih sistemov razvrščeni po pogostnosti v naslednje skupine: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$), zelo redki ($\leq 1/10.000$), z neznano pogostnostjo (iz podatkov, ki so na voljo določitev ni mogoča). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni dogodek	Zenapax (%) n = 336	placebo (%) n = 293
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	faringitis	2,4	3,8
		rinitis	3,0	3,1
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	sladkorna bolezen	3,3	4,8
		preobremenitev s tekočino	3,3	5,8
		dehidracija	3,0	3,1
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	nespečnost	12,5	13,7
	pogosti	depresija	3,3	2,0
		tesnoba	2,1	5,5
Bolezni živčevja	zelo pogosti	tremor	19,3	15,7
		glavobol	15,5	14,7
	pogosti	omotica	5,1	4,4
		parestezija	3,6	0,9
Očesne bolezni	pogosti	zamegljen vid	2,7	4,4
Srčne bolezni	pogosti	tahikardija	6,5	6,8
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipertenzija (vključno s poslabšanjem)	32,1	27,7
	pogosti	hipotenzija	8,6	10,2
		krvavitev	7,4	10,6

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni dogodek	Zenapax (%) n = 336	placebo (%) n = 293
		limfokela	7,4	6,5
		tromboza	5,4	4,4
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	dispejja	11,9	15,4
	pogosti	pljučni edem	6,3	4,4
		plevralni izliv	2,1	1,4
		atelektaza	3,3	3,8
		hipoksija	2,7	3,1
		kongestija dihal	3,3	3,8
		pokanje	3,3	1,4
		kašelj	5,1	4,8
		nenormalen zvok dihanja	2,7	1,7
Bolezni prebavil	zelo pogosti	konstipacija	34,8	37,9
		diareja	15,2	16,4
		bruhanje	14,9	14,3
		navzea	27,4	25,9
		dispepsija (vključno z zgago)	15,1	14,7
	pogosti	abdominalna distenzija	5,7	4,4
		gastritis	2,4	0,7
		abdominalna bolečina	9,8	13,0
		bolečina v zgornjem delu trebuha (epigastrična bolečina)	5,4	3,8
		hemoroidi	2,1	0,7
		napenjanje	3,9	4,1
Bolezni kože in podkožja	pogosti	kožni izpuščaj	3,3	4,4
		akne	8,9	7,2
		pruritus	3,9	5,8
		nočno potenje	2,1	2,0
		hiperhidroza	2,1	1,7
		hirzutizem	4,8	2,0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina	12,3	12,5
	pogosti	bolečina v hrbtu	6,5	8,2
		mišični krči	2,4	1,4
		artralgija	2,7	2,7
		mialgija	2,1	1,0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	edem	15,8	18,4
		periferni edem	28,0	30,0
		slabše celjenje (brez okužbe)	12,2	10,2
	pogosti	bolečina v prsnem košu	8,6	8,9
		bolečina	7,1	8,2
		utrujenost	7,4	9,6
		reakcije na mestu aplikacije	4,8	5,1
		pireksija	5,4	10,2
		astenija	3,3	2,7
		mrazenje	3,0	5,1
Bolezni sečil	pogosti	ledvična odpoved	3,6	3,3
		ledvična tubulna nekroza	7,4	6,8
		hidronefroza	2,1	4,4
		ledvična okvara	4,5	7,8
		krvavitev v sečilih	2,1	3,4
		zastoj urina	2,1	3,1
		bolezni sečil	2,7	2,4
		oligurija	9,5	10,6
		disurija	6,0	12,3
Poškodbe in zastrupitve	pogosti	posttravmatska bolečina	20,8	20,1

Incidenca malignih obolenj: tri leta po zdravljenju je bila incidenca malignih obolenj 7,8-% v placebo skupini in 6,4-% v skupini, zdravljeni z Zenapaxom. Dodatek Zenapaxa ni povečal števila

posttransplantacijskih limfomov, ki so se pojavili s frekvenco 1,5 % v placebo skupini in v 0,7 % v skupini, zdravljeni z Zenapaxom.

Hiperглиkemija: med patološkimi hematološkimi ali kemičnimi laboratorijskimi testnimi rezultati ni bilo razlik med skupino, ki je jemala placebo in skupino, ki je jemala Zenapax, razen pri vrednostih krvnega sladkorja na tešče. Krvni sladkor na tešče so merili pri majhnem številu bolnikov, zdravljenih s placebom in Zenapaxom. Visoke vrednosti krvnega sladkorja na tešče je imelo skupno 16 % bolnikov (10 od 64 bolnikov) v placebo skupini in 32 % (28 od 88 bolnikov) bolnikov, zdravljenih z Zenapaxom. Večina teh visokih vrednosti se je pojavila ali prvi dan po transplantaciji, ko so bolniki prejeli visoke odmerke kortikosteroidov ali pri sladkornih bolnikih.

Prvih šest mesecev po transplantaciji je bilo v placebo skupini 3,4 % smrtnih primerov, v skupini, zdravljeni z Zenapaxom pa 0,6 %. Po dvanajstih mesecih je bilo v placebo skupini 4,4 % smrtnih primerov, v skupini, zdravljeni z Zenapaxom pa 1,5 %.

Primeri okužb, vključno z virusnimi in glivičnimi okužbami, bakteriemijo in septikemijo ter pljučnico, so se pojavili pri 72 % bolnikov v placebo skupini in pri 68 % bolnikov, zdravljenih z Zenapaxom. Tipi okužb so bili podobni pri obeh skupinah bolnikov. Okužbe s citomegalovirusom so se pojavile pri 16 % bolnikov v placebo skupini in pri 13 % bolnikov v skupini, zdravljenih z Zenapaxom.

V redkih primerih so se po dajanju Zenapaxa pojavile resne preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.4).

Pediatrični bolniki: varnostni profil uporabe Zenapaxa pri pediatričnih bolnikih je bil podoben kot pri odraslih. Naslednji neželeni učinki pa so se pri pediatričnih bolnikih pojavili pogosteje: driska (41 %), postoperativna bolečina (38 %), zvišana telesna temperatura (33 %), bruhanje (33 %), zvišan krvni tlak (28 %), pruritus (21 %), okužbe zgornjega respiratornega trakta (20 %) in okužbe urinarnega trakta (18 %).

4.9 Preveliko odmerjanje

Maksimalen dovoljen odmerek pri bolnikih ni bil določen, pri živalih, ki so prejemale Zenapax, pa ni bil dosežen. Pri odmerku 1,5 mg/kg, ki je bil dan prejemnikom transplantata kostnega mozga, ni bilo nobenih škodljivih učinkov. V preskušanju toksičnosti enkratnega odmerka so miši intravensko dali odmerek 125 mg/kg in pri tem niso opazili znakov toksičnosti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti.
Oznaka ATC: L04A A08.

Klinična farmakologija

Zenapax vsebuje daclizumab, rekombinantno humanizirano IgG1 anti-Tac protitelo in ima funkcijo interleukin 2 (IL-2) receptorskega antagonista. Daclizumab se veže visoko specifično na alfa ali Tac podenoto visoko afinitetnega IL-2 receptorskega kompleksa (izražen na aktiviranih T-celicah) in zavira vezavo ter biološko aktivnost IL-2. Zenapax zavira z IL-2 vodeno aktivacijo limfocitov, kritično pot v celičnem imunskem odzivu, ki je vpleten pri zavrnitvi presadka. Daclizumab zasiti Tac receptor za približno 90 dni pri priporočenem režimu odmerjanja pri večini bolnikov. Protitelesa proti daclizumabu so se v kliničnih študijah pojavila pri približno 9 % bolnikov, zdravljenih z Zenapaxom, vendar niso vplivala na učinkovitost, varnost, serumske vrednosti daclizumaba ali katerikoli drugi klinično pomemben preiskovan parameter.

Z analizo FACS (s fluorescenco aktivirano celično razvrščevanje) niso opazili nobenih drugih očitnih sprememb v številu krožečih limfocitov ali celičnih fenotipih, kot pričakovano prehodno znižanje Tac+ celic.

Kombinirano zdravljenje pri prejemnikih ledvičnega presadka

V fazi III kliničnih preskušanj so Zenapax dodali standardnemu imunosupresivnemu režimu ciklosporina (5 mg/kg) in steroidov (prednizon ali metilprednizolon) z dodatkom azatioprina (4 mg/kg) ali brez njega.

V obeh preskušanjih je Zenapax pokazal statistično značilno prednost pred placebom v zmanjšanju stopnje akutne zavrnitve ledvičnega presadka v šestih mesecih po transplantaciji, kot je potrdila biopsija. Iz združenih podatkov je razlika akutne zavrnitve, potrjene z biopsijo, ostala statistično različna 1 leto po transplantaciji (43 % v primerjavi z 28 %). Triletno preživetje presadka je bilo značilno višje med bolniki, pri katerih se v prvem letu po presaditvi ni pojavila akutna zavrnitev (n = 345) v primerjavi z bolniki, pri katerih se je akutna zavrnitev presadka pojavila v prvem letu po presaditvi (n = 190), ne glede na zdravljenje. Triletno preživetje presadka ni bilo statistično različno med placebom in daclizumabom v trojnem preskušanju imunosupresivov (83 % placebo, 84 % daclizumab) ali v dvojnem preskušanju imunosupresivov (78 % placebo, 82 % daclizumab). Triletna stopnja preživetja bolnikov je bila signifikatno različna med placebom in daclizumabom v dvojnem preskušanju imunosupresivov (88 % placebo, 96 % daclizumab; p = 0,017), v trojnem preskušanju imunosupresivov pa ne (94 % placebo, 92 % daclizumab).

Renalna funkcija, ki so jo določali s serumskim kreatininom in GFR 3 leta po presaditvi, je bila podobna v obeh skupinah.

Dobrodejen učinek profilakse z Zenapaxom 3 leta po presaditvi na osnovi incidence akutne zavrnitve po presaditvi ledvic ni bil povezan z neželenimi kliničnimi posledicami, vključno z razvojem posttransplantacijske limfoproliferativne bolezni (PTLD – Post-Transplant Lymphoproliferative Disease).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V kliničnih preskušanjih, ki so vključevale bolnike z ledvičnim presadkom, zdravljene z 1 mg/kg Zenapaxa vsakih 14 dni, do skupno pet odmerkov, je povprečni vrh serumske koncentracije (srednja vrednost ± standardna deviacija) naraščal med prvim ($21 \pm 14 \mu\text{g/ml}$) in petim odmerkom ($32 \pm 22 \mu\text{g/ml}$). Srednja vrednost ± standardna deviacija najnižjih serumskih koncentracij pred petim odmerkom je bila $7,6 \pm 4,0 \mu\text{g/ml}$. Za zasičenje receptorjev IL-2 so potrebni serumski nivoji od 0,5 do 0,9 $\mu\text{g/ml}$, za zaviranje z IL-2 vodene biološke aktivnosti pa nivoji od 5-10 $\mu\text{g/ml}$. Priporočen način dajanja daclizumaba vzdržuje serumske koncentracije, ki so potrebne za nasičenje alfa receptorjev IL-2R na aktiviranih T-limfocitih za več kot 90 dni po presaditvi pri večini bolnikov. Prvi trije meseci so najbolj kritično obdobje po presaditvi.

Ocenjen končni eliminacijski razpolovni čas daclizumaba pri bolnikih z ledvičnim presadkom je znašal od 270 do 919 ur (povprečje 480 ur) in je enakovreden eliminacijskemu razpolovnemu času za humani IgG, ki je bil v območju 432 do 552 ur (povprečje 480 ur). To pripisujejo humanizaciji proteina.

Farmakokinetične populacijske analize so pokazale, da na sistemski očistek daclizumaba vplivajo telesna masa, starost, spol, proteinurija in rasa.

Ugotovljen vpliv telesne mase na sistemski očistek podpira odmerjanje Zenapaxa na podlagi mg/kg in vzdržuje izpostavljenost zdravila v okviru 30-% referenčne izpostavljenosti za skupine bolnikov s širokim obsegom demografskih lastnosti. Za bolnike z ledvičnim presadkom ni potrebno prilagajanje odmerkov na osnovi drugih ugotovljenih parametrov (spol, proteinurija, rasa in starost).

Pediatrični bolniki: farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti so ocenjevali pri 61 pediatričnih bolnikih, ki so prejeli Zenapax intravensko v odmerku 1 mg/kg vsakih 14 dni, skupno 5 odmerkov. Najvišje serumske koncentracije (vrh ± standardna deviacija) so naraščale med prvim ($16 \pm 12 \mu\text{g/ml}$) in petim odmerkom ($21 \pm 14 \mu\text{g/ml}$). Pred petim odmerkom je bila srednja serumska koncentracija $5,0 \pm 2,7 \mu\text{g/ml}$. Tac podenota receptorja IL-2 je bila nasičena takoj po prvem odmerku 1,0 mg/kg daclizumaba in je ostala nasičena najmanj prve tri mesece po presaditvi. Nasičenje Tac podenote receptorja IL-2 je bilo podobno nasičenju, opaženemu pri odraslih bolnikih, ki so prejeli daclizumab po enakem sistemu odmerjanja.

Med Zenapaxom in mikofenolno kislino, aktivnim presnovkom mofetilmikofenolata (CellCept®), ni farmakokinetičnih interakcij.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po enkratnih intravenskih bolusih ali subkutanih odmerkih v obsegu od 50 do 125 mg/kg pri miših, podganah in kuncih in po 28-dnevnem dajanju 15 mg/kg pri opicah so ugotovili dobro prenašanje daclizumaba. Ena od osemnajstih opic je imela anafilaktično reakcijo na daclizumab. Precejšnji serumski nivoji daclizumaba so bili vzdrževani pri vseh opicah, razen pri dveh od 18, ki sta razvili protitelesa proti daclizumabu. Med daclizumabom in humanimi kriosekcijami (28 organov) *in vitro* ni bilo križne reaktivnosti pri koncentracijah do 56 mg/ml, kar kaže na odsotnost nespecifične vezave. V standardnih testih daclizumab ni bil genotoksičen.

Predklinična študija reproduktivne toksičnosti z daclizumabom je pokazala povečano tveganje za zgodnje prenatalne izgube pri opicah *Cynomolgus* v primerjavi s placebom. Vendar so podatki pokazali precejšnjo razliko med posameznimi živalmi in so bili v pričakovanih okvirih za to živalsko vrsto. Celokupna prenatalna izguba za celotno gestacijsko obdobje je bila 20- do 45-%. Incidenca mrtvorodenosti, carskega reza in poroda z zadnjično vstavo je bila v kontrolni in zdravljeni skupini živali primerljiva.

V isti predklinični študiji reproduktivne toksičnosti z daclizumabom so štiri od sedmih opic *Cynomolgus* v laktaciji, ki so prejele 5- do 10-kratni (10 mg/kg) običajni odmerek za ljudi, v mleko izločale zelo majhne vrednosti daclizumaba (0,17 do 0,28 % maternalnih serumskih vrednosti).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 80
natrijev klorid
brezvodni natrijev dihidrogenfosfat
brezvodni natrijev hidrogenfosfat
koncentrirana klorovodikova kislina
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Med Zenapaxom in vrečkami iz polivinilklorida ali infuzijskimi seti niso opazili inkompatibilnosti.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po razredčitvi priporočamo takojšnjo uporabo. Kemična in fizikalna stabilnost po pripravi je dokazana do 24 ur pri 2 °C - 8 °C ali 4 ure pri 25 °C. Vendar mora biti z mikrobiološkega stališča razredčena raztopina takoj uporabljena. Zdravilo ni namenjeno shranjevanju po razredčitvi, razen če je razredčitev

potekala pod nadzorovanimi in validiranimi aseptičnimi pogoji. Če zdravilo ni porabljeno takoj, so čas shranjevanja in pogoji uporabe odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

- Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
- Ne zamrzujte.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml viala (steklo tipa I). Pakiranja po 1 ali 3.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodila za pripravo in ravnanje

Zenapax NI namenjen neposrednemu injiciranju. Pred intravensko administracijo bolnikom ga moramo razredčiti v 50 ml sterilne raztopine 0,9-% natrijevega klorida. Za mešanje raztopine vrečke ne stresamo, rahlo jo obrnemo, tako da preprečimo penjenje. Za zagotovitev sterilnosti pripravljene raztopine je potrebna pazljivost, ker zdravilo ne vsebuje antimikrobnih ali bakteriostatičnih sredstev. Zenapax je brezbarvna raztopina v vialah za enkratno uporabo. Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem vizualno podrobno preveriti glede prisotnosti delcev in obarvanosti. Ko je infuzija pripravljena, jo je potrebno takoj intravensko aplicirati. Če je pripravljena pod aseptičnimi pogoji, jo lahko hranimo v hladilniku pri 2 °C do 8 °C 24 ur ali 4 ure pri 25 °C.

Z isto infuzijo ne smemo sočasno dajati drugih zdravil ali snovi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/99/098/001 (pakiranje z 1 vialo)
EU/1/99/098/002 (pakiranje s 3 vialami)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 26. februar 1999
Datum podaljšanja: 14. april 2004

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IMETNIK(I) DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IMETNIK(I) DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Zenapax 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
daclizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

daclizumab*.....5 mg v 1 ml infuzije

Ena viala (5 ml) vsebuje 25 mg daclizumaba* (5 mg/ml).

* Rekombinantno humanizirano IgG1 anti-Tac protitelo, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA iz celične kulture mieloma NSO glodalcev s pomočjo ekspresijskega sistema glutamin sintetaze (NS_GSO, glutamin synthetase expression system).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

polisorbat 80, natrijev klorid, brezvodni natrijev dihidrogenfosfat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, koncentrirana klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala (5 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo, za infuzijo po razredčitvi
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C)

Ne zamrzujte

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/99/098/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Zenapax 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
daclizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

daclizumab*.....5 mg v 1 ml infuzije

Ena viala (5 ml) vsebuje vsebuje 25 mg daclizumaba (5 mg/ml).

* Rekombinantno humanizirano IgG1 anti-Tac protitelo, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA iz celične kulture mieloma NSO glodalcev s pomočjo ekspresijskega sistema glutamin sintetaze (NS_GSO, glutamin synthetase expression system).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

polisorbat 80, natrijev klorid, brezvodni natrijev dihidrogenfosfat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, koncentrirana klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

3 viala (5 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo, za infuzijo po razredčitvi
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C)

Ne zamrzujte

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/99/098/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zenapax 5 mg/ml koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje
daclizumab

2. POSTOPEK UPORABE

Za intravensko uporabo po razredčitvi
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Zenapax 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
daclizumab

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Zenapax in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zenapax
3. Kako uporabljati zdravilo Zenapax
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zenapax
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO ZENAPAX IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Daclizumab spada v skupino zdravil, ki jo imenujemo imunosupresivi. Ta zdravila pomagajo oslabiliti naravni obrambni odziv vašega telesa, da ne bi prišlo do zavrnitve presadka.

Daclizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA iz celične kulture mieloma NSO glodalcev s pomočjo glutamin sintetaznega ekspresijskega sistema (NS_GSO). Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki prepoznajo in se vežejo na druge posebne beljakovine v telesu, imenovane antigeni. Daclizumab se veže na antigen, ki se nahaja na površini specifičnih belih krvnih celic, imenovanih limfociti T. Ta aktivnost zavre naravni imunski odziv telesa, ki bi sicer lahko povzročil zavrnitev presadka.

Zenapax se uporablja za preprečevanje zavrnitve ledvičnega presadka. Zenapax se uporablja skupaj z drugimi imunosupresivnimi zdravili, vključno s ciklosporinom in kortikosteroidi.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO ZENAPAX

Ne uporabljajte zdravila Zenapax

- če ste alergični na (preobčutljivi za) daclizumab ali katerikoli drugo pomožno snov zdravila Zenapax,
- če dojite.

Prosimo, preberite odstavek o dojenju.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Zenapax

- če ste kdaj koli imeli alergijsko reakcijo na druga imunosupresivna zdravila, ki pomagajo zatreti naravni obrambni mehanizem telesa.

Zdravljenje z zdravili, ki pomagajo zavreti naraven obrambni mehanizem telesa, lahko poveča tveganje za razvoj malignosti ali okužb. Zenapax pri uporabi z drugimi imunosupresivnimi zdravili, vključno s ciklosporinom in kortikosteroidi, tega tveganja ne poveča.

Beljakovine lahko povzročijo resne alergijske reakcije. Alergijske reakcije, ki sledijo infuziji Zenapaxa, so se pojavile redko. Če pri vas nastopi alergijska reakcija, vas bo zdravnik zdravil z ustreznimi zdravili.

Uporaba drugih zdravil

Pred začetkom zdravljenja se prepričajte, da sta vaš zdravnik ali farmacevt seznanjena s tem, ali jemljete oziroma če ste pred kratkim jemali katerakoli druga zdravila, tudi tista, ki ste jih dobili brez recepta. To je izjemno pomembno, kajti uporaba več kot enega zdravila sočasno lahko okrepi ali oslabi njegov učinek. Zato ne uporabljajte Zenapaxa sočasno z drugimi zdravili brez privolitve vašega zdravnika.

Nosečnost in dojenje

Tega zdravila med dojenjem ne smete uporabljati.

Tega zdravila med nosečnostjo ne smete uporabljati, razen če se zdravnik odloči, da je to za vas potrebno.

Zdravilo Zenapax lahko poškoduje še nerojenega ali dojenega otroka. Zdravniku takoj povejte, če ste noseči, če dojite, zanosite ali nameravate zanositi v bližnji prihodnosti.

Zdravnik vam bo svetoval, da uporabljate kontracepcijo pred začetkom in med zdravljenjem z zdravilom Zenapax in še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znano, da bi Zenapax vplival na sposobnost za vožnjo z avtom ali upravljanje s stroji.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO ZENAPAX

Zenapax NI namenjen neposrednemu injiciranju. Pred aplikacijo bolnikom ga je treba razredčiti v 50 ml sterilne 0,9-% raztopine natrijevega klorida.

Zdravnik vam bo dal ustrezen odmerek (običajno 1 mg/kg telesne mase) v obliki intravenske infuzije v 15 minutah. Prvi odmerek se daje 24 ur pred presaditvijo. Naslednje štiri odmerke boste prejeli v štirinajstdnevni razmikih. Med celotnim zdravljenjem z Zenapaxom boste skupno prejeli pet odmerkov. Postopek zdravljenja traja običajno 8 tednov.

Naslednje infuzije lahko prejmete en dan pred načrtovanim dajanjem ali en dan po njem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Zenapax neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite katerega od naštetih neželenih učinkov: kašelj in zasoplost, tudi kadar ležite, bruhanje, zmedenost ali manjše izločanje urina kot ponavadi. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Zenapax, lahko so resni in morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč.

Zelo pogosti neželeni učinki (ki se pojavijo pri 1 ali več bolnikih od 10) so:

- težave pri spanju,
- tresenje (tremor),
- glavobol,
- visok krvni tlak (hipertenzija),

- oteženo dihanje,
- zaprtje, driska, bruhanje, slabost ali zgaga,
- bolečina v sklepih in mišicah,
- nakopičenje tekočine v telesu (edem), otekanje rok in nog (periferni edem),
- težave pri celjenju ran.

Pogosti neželeni učinki (ki se pojavijo pri več kot 1 in manj kot 10 bolnikih od 100) so vnetje žrela (faringitis), smrkav nos (rinitis), sladkorna bolezen, povišan sladkor v krvi (hiperglikemija), presežek tekočine, dehidracija, tesnoba, depresija, omotica, občutek zbadanja, zamegljen vid, hitro utripanje srca (tahikardija), krvavitev (hemoragija), krvni strdek (tromboza), nizek krvni tlak (hipotenzija), kopičenje limfe v določenem delu telesa (limfokela), huda zasoplost, tudi ponoči ko ležimo (pljučni edem), tekočina na pljučih (plevralni izliv), kolaps pljuč (atelektaza), pomanjkanje kisika v telesu (hipoksija), kongestija, kašelj, glasno dihanje ali nenormalen zvok dihanja, vključno s pokanjem (rales), napihnjena želodec, bolečina ali neugodje v želodcu, napenjanje, hemoroidi, kožni izpuščaj, srbeča koža, akne, nočno potenje, povečano potenje, povečana rast dlak (hirsutizem), bolečina v hrbtu, mišični krči, posebno v nogah, bolečina v sklepih (artralgija), bolečina v mišicah (mialgija), bolečina v prsnem košu, bolečina, utrujenost, vnetje kože na mestu injiciranja, povišana telesna temperatura, mrazenje, splošna oslabeledost, bolečina v ledjih in spremenjeno ali oteženo uriniranje (hidronefroza), kri v urinu, bolečina pri uriniranju (dizurija), zmanjšano izločanje urina (oligurija), bolečina po operaciji.

Redko se lahko pojavijo alergijske reakcije (preobčutljivost) na zdravilo Zenapax.

Nekateri neželeni učinki so bolj verjetni pri otrocih kot pri odraslih, ti vključujejo drisko, bolečino po operaciji, povišano telesno temperaturo, bruhanje, povišan krvni tlak, srbečo kožo, okužbe nosu in žrela, okužbe sečil.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA ZENAPAX

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali poleg oznake Uporabno do. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Zenapax

- Zdravilna učinkovina je daclizumab.
- Pomožne snovi so polisorbit 80, natrijev klorid, brezvodni natrijev dihidrogenfosfat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat, koncentrirana klorovodikova kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Zenapax in vsebina pakiranja

Zenapax 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina. Na voljo je v vialah, ki vsebujejo 5 ml raztopine. Ena viala s 5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 25 mg daclizumaba.

Zenapax je v pakiranju po 1 ali 3 viale.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.emea.eu.int/>.