

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Raptiva 100 mg/ml, prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá lahvička obsahuje použitelné množství 125 mg efalizumabum.

Rozpuštěním přiloženým rozpouštědlem vznikne roztok obsahující 100 mg/ml efalizumabu.

Efalizumab je rekombinantní monoklonální protilátka s lidskými sekvencemi vyráběná biotechnologicky z buněk ovarií čínského křečka upravených pomocí genetického inženýrství.. Efalizumab je IgG1 kappa imunoglobulin, který se skládá z konstantních lidských sekvencí a murinních lehkých a těžkých řetězců komplementárně určujících sekvencí..

Pomocné látky: 2.5 mg polysorbátu 20, 3.55 mg histidinu, 5.70 mg mohohydrátu histidin hydrochloridu, 102.7 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem.

Prášek je bílý až téměř bílý v celistvém tvaru..

Rozpouštědlo je čirý, bezbarvý roztok.

pH rozpuštěného roztoku je 5.9-6.5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba dospělých pacientů se středně těžkými až těžkými formami chronické ložiskové psoriázy, kteří adekvátně neodpovídají, mají kontraindikovanou nebo netolerují jinou systémovou léčbu, včetně cyclosporinu, methotrexátu a PUVA (viz bod 5.1. – Klinická účinnost).

4.2. Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Raptiva by měla být zahájena lékařem specializovaným na dermatologii.

Po počáteční jednorázové dávce 0,7 mg/kg se podává injekce 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti jednou týdně (maximální jednorázová dávka by neměla překročit 200 mg). Objem, který je třeba injekčně podat, se vypočítá následovně:

Dávka	Objem, který se má injekčně podat na 10 kg tělesné hmotnosti
Jednorázová počáteční dávka: 0,7 mg/kg	0,07 ml
Následující dávky: 1 mg/kg	0,1 ml

Léčba trvá 12 týdnů. Pokračování léčby se doporučuje u pacientů, kteří na terapii reagují (klinické hodnocení dobré nebo lepší). Postup při ukončení léčby viz bod 4.4.

Děti a dospívající (< 18 let)

Nedoporučuje se používat přípravek Raptiva u dětí a mladistvých do 18 let věku vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti v této skupině pacientů. .

Použití u lidí staršího věku (≥ 65 let)

Dávkování a četnost podávání by měly být stejné jako u dospělých (viz také bod 4.4.)

Pacienti s ledvinným či jaterním poškozením

Studie u pacientů s poškozením ledvin či jater nebyly prováděny. Přípravek Raptiva by měl být u těchto pacientů používán s opatrností.

Způsob podávání

Přípravek Raptiva se podává subkutánní injekcí. Místo aplikace je třeba střídát. Návod k použití viz bod 6.6.

Po dostatečném proškolení v technice ředění a podání injekce si pacienti mohou přípravek Raptiva aplikovat sami, pokud jejich lékař rozhodne, že je to vhodné.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na efalizumab nebo kteroukoliv složku přípravku.

Pacienti s malignitami v anamnéze.

Pacienti s aktivní tuberkulózou či jinými vážnými infekcemi.

Pacienti se specifickými formami psoriázy jako kapkovité, erytrodermní či pustulární psoriázou jako jedinou či převládající formou psoriázy.

Pacienti s imunitní nedostatečností.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na imunitní systém

a) Infekce

Raptiva je selektivním imunosupresivem, které ovlivňuje funkci T-lymfocytů a může ovlivnit hostitelovu obrannou reakci vůči infekcím. Má schopnost zvýšit riziko či závažnost infekce, např. tuberkulózní pneumonie a reaktivovat latentní, chronické infekce, např. infekci JC virem.

Pokud se u pacienta během léčby přípravkem Raptiva rozvine vážná infekce, pacient by měl být sledován a dle závažnosti by měla být Raptiva vysazena. Raptiva by měla být s opatrností používána u pacientů s anamnézou klinicky signifikantních relapsujících infekcí.

Použití přípravku Raptiva může souviset se zvýšením rizika progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). V peregistračním sledování byl hlášen jeden případ infekce JC virem, který měl za následek PML u pacienta užívajícího přípravek Raptiva (viz bod 4.8). Pacienti musí být v pravidelných intervalech sledováni s ohledem na jakékoli nové nebo zhoršující se neurologické příznaky nebo známky, které mohou naznačovat PML (jako je porucha poznávání, zrakové poruchy, hemiparéza, změny duševního stavu a chování). V případě podezření na PML musí být další léčba přerušena, dokud se nevytloučí PML. Lékař by měl pacienta vyšetřit, aby zjistil, zda příznaky neukazují na neurologickou dysfunkci, a pokud ano, zda mohou naznačovat výskyt PML. V případě jakýchkoli pochybností by mělo být zváženo další hodnocení, včetně magnetické rezonance, přednostně kontrastní, vyšetření mozkomíšního moku na přítomnost DNA JC viru a opakované neurologické vyšetření. Pacientům by mělo být také sděleno, aby o své léčbě informovali svého partnera nebo pečovatele, kteří si mohou všimnout příznaků, kterých si pacient není vědom. Pokud se u pacienta vyvine PML, musí být podávání přípravku Raptiva trvale přerušeno.

b) Imunizace

Údaje o vlivu na očkování jsou pouze omezené. Výsledkem nových očkování podaných během léčby přípravkem Raptiva může být nižší hladina protilátek než u pacientů, kteří nejsou léčeni, ale klinická

významnost není známa. Pacienti by během léčby přípravkem Raptiva neměli dostávat živé nebo živé oslabené vakcíny. Před očkováním by měla být léčba přípravkem Raptiva vysazena na 8 týdnů a může být znovu zahájena 2 týdny po očkování. (viz bod 4.5).

c) Malignita a lymfoproliferativní změny

Dosud není známo, zda Raptiva může nebo nemůže zvýšit riziko rozvoje lymfoproliferativních změn či jiných malignit u pacientů s psoriázou. Přípravek Raptiva by měl být vysazen, pokud během léčby dojde k vzniku novotvaru (viz bod 4.3 a 4.8).

Přípravek Raptiva nebyl studován v kombinaci s jinými imunosupresivními antipsoriatickými k systémovému použití. Proto by s těmito přípravky neměl být kombinován (viz bod 4.5.).

Imunologicky vyvolaná hemolytická anemie

V post marketingovém sledování byly během léčby přípravkem Raptiva zaznamenány izolované případy těžké hemolytické anemie. V takovém případě má být léčba přerušena.

Trombocytopenie

Během léčby přípravkem Raptiva se může vyskytnout trombocytopenie s klinickými symptomy jako jsou ekchymózy, spontánní tvorba modřin či krvácení z mukokutánních tkání. Pokud se tyto projevy vyskytnou, efalizumab by měl být okamžitě vysazen, je třeba vyšetřit počet trombocytů a okamžitě zahájit vhodnou symptomatickou léčbu (viz bod 4.8.).

Vyšetření počtu trombocytů se doporučuje na počátku, a poté periodicky během léčby přípravkem Raptiva. Doporučuje se, aby toto vyšetření bylo prováděno častěji na počátku léčby (např. každý měsíc), četnost se může snižovat během pokračující léčby (např. každé 3 měsíce).

Zánětlivá polyradikuloneuropatie

U pacientů užívajících přípravek Raptiva byly pozorovány případy zánětlivé polyradikuloneuropatie. Pacienti se zotavili po vysazení Raptiva (viz bod 4.8.), proto by přípravek Raptiva měl být vysazen po zjištění diagnózy zánětlivé polyradikuloneuropatie.

Přecitlivělost a alergické reakce.

Stejně jako jiné rekombinantní přípravky, je přípravek Raptiva potenciálně imunogenní. Proto by v případě výskytu vážné přecitlivělosti či alergické reakce měl být přípravek Raptiva okamžitě vysazen a zahájena vhodná léčba (viz bod 4.3 a 4.8).

Artritida

Během léčby přípravkem Raptiva nebo po ukončení léčby Raptivou byl pozorován výskyt artritidy. Pokud během léčby dojde k výskytu artritidy, doporučuje se léčbu ukončit.

Psoriáza

Během léčby přípravkem Raptiva byly pozorovány případy exacerbace psoriázy, včetně pustulární, erythrodermní a kapkovité formy (viz bod 4.8). V takovém případě se doporučuje léčbu přípravkem Raptiva ukončit.

Vysazení léčby může mít za následek recidivu nebo exacerbaci chronické psoriázy, včetně její erythrodermní a pustulární formy, zejména u pacientů, kteří na léčbu neodpovídají. Postupné snižování dávky nebo frekvence podávání léčby se neprokázalo jako přínosné.

Vysazení

Pacienti, u nichž se přípravek Raptiva vysazuje, by měli být pečlivě sledováni. V případě recidivy nebo exacerbace onemocnění a stejně tak u pacientů, u kterých dojde k vysazení Raptivy a kteří na léčbu neodpovídají, by měl ošetřující lékař podle potřeby nasadit jinou vhodnou antipsoriatickou léčbu.

V případě opakované léčby Raptivou se postupuje podle stejných doporučení, která jsou uvedena v části Dávkování a způsob podání. Opakované podání Raptivy může být spojeno s nižší nebo neadekvátní reakcí na léčbu, než v předcházejícím terapeutickém období. Pokračování v terapii se doporučuje pouze u pacientů adekvátně reagujících na léčbu.

Zvláštní populace pacientů

Při léčbě přípravkem Raptiva nebyly zjištěny rozdíly mezi staršími (≥ 65 let) a mladšími pacienty. Jelikož ve starší populaci obecně existuje vyšší riziko infekcí, je třeba při jejich léčbě opatrnosti. Přípravek Raptiva nebyl studován u pacientů s poškozením ledvin či jater, a proto by u takových pacientů měl být používán s opatrností. Účinky na jaterní funkci viz bod 4.8.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S přípravkem Raptiva nebyly provedeny klinické studie sledující lékové interakce.

U pacientů léčených přípravkem Raptiva jsou dostupné pouze omezené údaje o vlivu na imunizaci.

Ve studii se 66 pacienty se středně těžkou ložiskovou psoriázou byla zkoumána imunologická odpověď během léčby a po léčbě přípravkem Raptiva. Po přeočkování tetanovým modifikovaným toxinem (signální antigen) byla schopnost imunologické odpovědi u pacientů léčených přípravkem Raptiva zachována. Po 35 dnech léčby přípravkem Raptiva byl podíl pacientů v efalizumabové skupině s pozitivní kožní reakcí na *Candidu* signifikantně nižší než ve skupině placebové. Protilátková odpověď na experimentální nový antigen (OX174) byla během léčby přípravkem Raptiva snížena, ale začala se normalizovat 6 týdnů po přerušení léčby přípravkem Raptiva a nevykázala vznik tolerance. Pneumokoková vakcína podaná 6 týdnů po přerušení léčby přípravkem Raptiva vykázala normální výsledky. Odpověď na nová očkování podaná během léčby přípravkem Raptiva může vyvolat nižší hladinu tvorby protilátek než u neléčených subjektů, ale klinická významnost tohoto jevu není známa. Pacienti by během léčby přípravkem Raptiva neměli dostávat živé, ani živé oslabené vakcíny. (Viz bod 4.4).

Vzhledem k mechanismu účinku efalizumabu může být jeho účinek na imunitní systém potencionálně systémovými imunosupresivy, která se běžně používají k léčbě psoriázy (viz bod 4.4.).

U pacientů s psoriázou byl přípravek Raptiva použit v kombinaci s topickými kortikosteroidy bez jakýchkoli nežádoucích účinků, zároveň ale nebyl pozorován ani žádný signifikantní efekt zvyhodňující tuto kombinovanou terapii oproti monoterapii efalizumabem.

4.6. Těhotenství a kojení

Těhotenství

O imunoglobulinech je obecně známo, že prostupují placentární bariérou. Nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje o použití efalizumabu u těhotných žen. Studie na zvířatech ukazují na poškození imunitní funkce u potomstva (viz bod 5.3).

Těhotné ženy by neměly být přípravkem Raptiva léčeny.

Ženy v reprodukčním věku musejí během léčby používat vhodnou antikoncepční metodu.

Kojení

Nebylo studováno, zda se efalizumab vylučuje do mateřského mléka, ale imunoglobuliny se obecně do mateřského mléka vylučují. Kromě toho se ukázalo, že se protilátkový analog efalizumabu vylučuje do mléka myši. Ženy by během léčby přípravkem Raptiva neměly kojit.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Na základě farmakologického mechanismu účinku efalizumabu se neočekává, že by užívání přípravku Raptiva ovlivňovalo pacientovu schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Nejčastějšími symptomatickými nežádoucími reakcemi pozorovanými během léčby přípravkem Raptiva byly mírné až středně vážné, na dávce závislé symptomy připomínající chřipku, jako jsou

bolesti hlavy, horečka, zimnice, nevolnost a myalgie. V rozsáhlých, placebem kontrolovaných studiích byly tyto reakce pozorovány u přibližně 41% pacientů léčených přípravkem Raptiva a u 24% pacientů léčených placebem po dobu 12 týdnů léčby. Po zahájení léčby byly tyto reakce obecně méně časté a vyskytovaly se u procenta pacientů, které bylo podobné procentu pozorovanému ve skupině léčené placebem od třetí aplikované injekce jednou týdně.

Protilátky proti efalizumabu byly zjištěny pouze u 6% pacientů. U tohoto malého počtu pacientů nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakokinetice, farmakodynamice, klinicky relevantních nežádoucích účincích či klinické účinnosti.

Nežádoucí účinky (preferenční terminologie) po podávání přípravku Raptiva v celkové klinicky studované populaci pacientů jsou uvedeny níže, rozdělené podle četnosti výskytu u postižených orgánových systémů (podle klasifikace MedDRA). V každé skupině závažnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

Skupina tělesných orgánů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100, <1/10)	Méně časté (≥1/1.000, <1/100)	Vzácné (≥1/10.000, <1/1.000)	Velmi vzácné (<1/10.000)	Neznámé
Infekční a parazitární onemocnění						Aseptická meningitida* Těžké infekce*
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukocytóza a lymfocytóza		Trombocytopenie			Imunologicky vyvolaná hemolytická anemie*, infekce JC virem způsobující progresivní multifokální leukoencefalopatii*
Poruchy imunitního systému		Reakce z přecitlivělosti				
Poruchy nervového systému			Faciální paralýza (Bellova paréza)			Zánětlivá polyradikuloneuropatie*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy						Intersticiální pneumonie*
Poruchy kůže a podkoží		Psoriáza	Kopřivka			Erythema multiforme*
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně		Artralgie Artritida/Psoriatická artritida (exacerbace/vzplanutí)				

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Syndrom připomínající chřipku s horečkou, bolestí hlavy, zimnicí, nevolností a myalgii	Bolesti zad, asténie	Reakce v místě vpichu injekce			
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jiné		Zvýšení alkalické fosfatázy Zvýšení jaterní transaminázy (ALT)				

* Příhody zaznamenané během postmarketigového hodnocení

Profil bezpečnosti v cílových populacích definovaných v bodě 4.1. je podobný profilu bezpečnosti v celkové populaci léčené během klinického vývoje přípravku Raptiva, jak je uvedeno výše.

Další informace:

Dlouhodobá expozice:

Analýza dlouhodobého podávání přípravku Raptiva ve skupině 339 pacientů se středně těžkou a těžkou psoriázou v dávce 1 mg/kg/týden, z nichž 166 pacientů bylo léčeno po dobu delší než 2 roky a kratší než 3 roky, neukázala žádné významné rozdíly v četnosti nežádoucích příhod ve srovnání s 12-týdenní léčbou přípravkem Raptiva.

Leukocytóza a lymfocytóza:

V rozsáhlých, placebem kontrolovaných a v dlouhodobých klinických studiích se u 40 až 50% subjektů během léčby přípravkem Raptiva rozvinula trvalá asymptomatická lymfocytóza. Všechny hodnoty se pohybovaly mezi 2,5- až 3,5 násobkem horní hranice normálního rozmezí. Počet lymfocytů se vrátil k normálu po ukončení léčby. Dále bylo u menšího procenta pacientů pozorováno mírné zvýšení celkového počtu neutrofilů a eosinofilů.

Trombocytopenie:

V kombinované databázi o bezpečnosti u 3 291 pacientů léčených přípravkem Raptiva bylo v době schválení studie zaznamenáno devět výskytů (0,3%) trombocytopenie s méně než 52 000 buňkami na μ l. Čtyři pacienti měli klinické známky trombocytopenie. Na základě dostupných měření počtu trombocytů došlo k počátku poklesu trombocytů asi 8 až 12 týdnů po první dávce přípravku Raptiva u 5 pacientů, u ostatních pacientů se vyskytl později. U jednoho pacienta se trombocytopenie vyskytla 3 týdny po ukončení léčby. U dlouhodobé léčby v délce až 3 let byl zaznamenán malý a postupný pokles průměrného počtu trombocytů v běžném rozsahu. U této populace byly zaznamenány dva případy těžké trombocytopenie (0,6 %) s rychlým nástupem onemocnění (viz bod 4.4).

Psoriáza:

V prvních 12 týdnech placebem kontrolovaných studií bylo procento psoriatických nežádoucích příhod 3,2% u pacientů léčených přípravkem Raptiva a 1,4% u pacientů léčených placebem. Z 3 291 pacientů v kombinované databázi o bezpečnosti se u 39 pacientů vyskytla erythrodermní či pustulární psoriáza (1,2%). Sedmáct těchto příhod se vyskytlo po ukončení léčby přípravkem Raptiva, zatímco 22 případů se vyskytlo během léčby. V případech, které se vyskytly během léčby, došlo k většině příhod (16/22) u pacientů, kteří neodpovídali na léčbu přípravkem Raptiva. Případy výskytu po ukončení léčby byly pozorovány u pacientů odpovídajících na léčbu a také u těch, kteří na léčbu přípravkem Raptiva nereagovali.

Artritida:

V prvních 12 týdnech placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt artritidy, její propuknutí nebo exacerbace pozorován u 1,8% pacientů léčených Raptivou; stejný výskyt byl pozorován u skupiny léčené placebem. V těchto studiích byl pozorován stejný výskyt i ostatních nežádoucích účinků, majících vztah k artritidě.

Chřipkové symptomy:

Ve velkých klinických studiích popsalo výskyt chřipkových příznaků o 20% více Raptivou léčených pacientů ve srovnání s placebovou skupinou. Symptomy zahrnovaly bolesti hlavy, zimnice, horečky, nevolnosti a myalgie. Procento pacientů uvádějících chřipkové symptomy bylo nejvyšší po první injekci, po druhé injekci se snížilo o více než 50%. Poté se výskyt těchto symptomů snížil na procento srovnatelné s procentem u pacientů léčených placebem. Bolesti hlavy byly nejčastějším chřipkovým symptomem. Žádná z těchto příhod nebyla vážná a méně než 5% bylo považováno za těžké. Celkově léčbu z důvodu akutních chřipkových symptomů ukončilo méně než 1% pacientů.

Přecitlivělost a alergické poruchy:

V rozsáhlých placebem kontrolovaných klinických studiích bylo procento pacientů, kteří zaznamenali nežádoucí příhodu nasvědčující přecitlivělosti, jako kopřivka, vyrážky a alergické reakce, o málo vyšší ve skupině léčené přípravkem Raptiva (8 %), než ve skupině léčené placebem (7%). (Viz bod 4.4). U dlouhodobé léčby k nárůstu nežádoucích příhod týkajících se přecitlivělosti nedocházelo.

Zvýšení alkalické fosfatázy:

V rozsáhlých placebem kontrolovaných klinických studiích se u přibližně 4,5% subjektů během léčby přípravkem Raptiva rozvinulo trvalé zvýšení alkalické fosfatázy ve srovnání s 1% u pacientů léčených placebem. Všechny hodnoty se pohybovaly mezi 1,5- až 3- násobkem horní hranice normálního rozmezí a vracely se k normálu po ukončení léčby.

Zvýšení ALT:

Asi u 5,7% pacientů došlo během léčby přípravkem Raptiva ke zvýšení ALT ve srovnání s 3,5% u placeba. Všechny případy byly asymptomatické a hodnoty nad 2,5-násobkem horní hranice normálního rozmezí nebyly častější ve skupině léčené přípravkem Raptiva, než ve skupině léčené placebem. Všechny hodnoty se vrátily k normálu po ukončení léčby.

Infekce:

Léčba přípravky, které mění funkci T-lymfocytů, je spojována s vyšším rizikem rozvoje vážných infekcí. V placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt infekcí zaznamenán u 27,3% pacientů léčených přípravkem Raptiva oproti 24% u pacientů léčených placebem. U cílové populace sledované ve studii IMP24011 bylo přibližné procento infekcí u pacientů léčených přípravkem Raptiva 25,7% oproti 22,3% u pacientů léčených placebem. V kontrolovaných i nekontrolovaných studiích v délce do 12 týdnů byl celkový výskyt závažných infekcí 2,8 na 100 pacientů léčených 1rok u pacientů léčených přípravkem Raptiva, ve srovnání s 1,4 na 100 pacientů za 1 rok kteří dostávali placebo. Nejčastějšími závažnými infekcemi byly pneumonie, celulitida, infekce jinak nespecifikované a sepse. U skupiny pacientů s dlouhodobou léčbou byl výskyt závažných infekcí 1,8 na 100 pacientů po dobu 1 roku. (viz bod 4.4).

V poregistračním sledování byla u pacienta léčeného přípravkem Raptiva hlášena infekce JC virem, jejímž důsledkem byla PML (viz bod 4.4).

Nežádoucí reakce

Benigní a maligní novotvary:

S léčbou ovlivňující aktivitu imunitního systému je spojováno vyšší procento výskytu malignit. V placebem kontrolovaných klinických studiích byl celkový výskyt malignit (z nichž většina byla rakovina kůže jiná než melanom) u pacientů léčených přípravkem Raptiva podobný jako u pacientů léčených placebem. Kromě toho byl výskyt specifických nádorů u pacientů léčených přípravkem Raptiva v souladu s výskytem pozorovaným u kontrolní psoriatické populace. Nebyly zaznamenány žádné důkazy zvýšeného rizika jakéhokoli typu malignity s výjimkou karcinomu kůže jiné než

melanom (0,3 vs. 0,9 na 100 pacientů léčených po dobu jednoho roku(krátkodobá a dlouhodobá léčba) (viz. bod 4.4).

Zánětlivá polyradikuloneuropatie:

Po uvedení na trh byly pozorovány izolované případy. (Viz bod 4.4).

4.9. Předávkování

V klinických studiích, v nichž byli pacienti vystaveni vyšším dávkám efalizumabu (až 10 mg/kg i.v.), se u jednoho pacienta užívajícího dávku 3 mg/kg i.v. vyskytly hypertenze, zimnice a horečky v den podání sledovaného léku, které vyžadovaly hospitalizaci. U dalšího pacienta užívajícího dávku 10 mg/kg i.v. došlo po podání efalizumabu k silnému zvracení, které vyžadovalo hospitalizaci. Oba případy se úplně vyléčily bez jakýchkoli následků. Dávky do 4 mg/kg/týden podkožně po dobu 10 týdnů byly podávány bez jakéhokoli toxického účinku.

Není známo antidotum pro přípravek Raptiva ani jiná specifická léčba při předávkování tímto přípravkem kromě vysazení léčby a sledování pacienta. V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient pod pečlivým lékařským dohledem a aby byla okamžitě zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresivum, ATC kód: L04AA21

Mechanismus účinku

Efalizumab je rekombinantní monoklonální protilátkou s lidskými sekvencemi, která se specificky váže na CD11a podjednotku LFA-1 (antigen-1 související s funkcí lymfocytů), což je protein na povrchu buněk leukocytů.

Tímto mechanismem efalizumab inhibuje vazbu LFA-1 na ICAM-1, která zasahuje do adheze T lymfocytů na jiné typy buněk. LFA-1 je přítomen na aktivovaných T lymfocytech, a ICAM-1 je up-regulován na endoteliálních buňkách a keratinocytech v psoriatických ložiscích. Zabráněním vazbě LFA-1/ICAM může efalizumab zmírnit příznaky a projevy psoriázy inhibicí několika stádií imunologické kaskády.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích používajících úvodní dávku 0.7 mg/kg následovanou 11-týdenními dávkami 1.0 mg/kg/týden efalizumab maximálně snížil expresi CD11a na cirkulujících T lymfocytech na přibližně 15-30% hodnoty před dávkou a saturel CD11a na <5% počáteční hodnoty dostupné na vazebných místech pro CD11a. Plný účinek byl pozorován za 24 až 48 hodin po první dávce a udržel se mezi týdenními dávkami. Za 5 až 8 týdnů po dvanácté a poslední dávce efalizumabu podávaného v dávce 1.0 mg/kg/týden se hladiny CD11a vrátily na $\pm$ 25% počáteční hodnoty.

Dalším farmakodynamickým markerem bylo zvýšení celkového počtu cirkulujících leukocytů pozorované během léčby efalizumabem. Zvýšení celkového počtu bylo zjevné za 24 hodin po první dávce, při podávání týdenních dávek zůstalo zvýšení nadále patrné a po ukončení léčby se počet leukocytů vrátil k normálu. K nejvýraznějšímu zvýšení došlo v celkovém počtu cirkulujících lymfocytů. V klinických studiích byl průměrný počet lymfocytů přibližně dvojnásobný ve srovnání s počáteční hodnotou u pacientů užívajících 1.0 mg/kg/týden přípravku Raptiva. Toto zvýšení zahrnovalo CD4 T-lymfocyty, CD8 T-lymfocyty, B-lymfocyty a přirozené killer buňky (NK), ačkoli buňky NK a CD4 se ve srovnání s jinými buňkami zvýšily méně. Při podkožní dávce 1.0 mg/kg/týden efalizumabu se hladiny lymfocytů vrátily na 10% počáteční hodnoty během 8 týdnů po poslední dávce.

Klinická účinnost

Účinnost přípravku Raptiva oproti jiným systémovým terapiím u pacientů se středně těžkými až těžkými formami chronické psoriázy nebyla hodnocena přímým srovnáním Raptivy s jinými systémovými terapiemi. Současné výsledky přípravku Raptiva versus placebo u 12týdenní léčby u různých typů populace ukazují odpověď na léčbu přípravkem Raptiva jako skóre indexu závažnosti PASI 75 u 22 % až 39 % pacientů (viz Tab.2). Na základě klinicky získaných údajů (viz Tab. 1) a zkušenosti s dlouhodobým podáním se Raptiva doporučuje k léčbě pacientů podle definice v bodě 4.1.

Selhání předcházející systémové terapie se definuje jako nedostatečná odpověď (PASI<50 nebo PGA-klinické hodnocení méně než dobré) nebo zhoršování onemocnění u pacientů během léčby.

Podmínkou bylo podávání dostatečných dávek po dostatečně dlouhou dobu a hodnotila se odpověď u každé z nejméně 3 hlavních forem systémové terapie.

Bezpečnost a účinnost přípravku Raptiva byla hodnocena v pěti randomizovaných, dvojité slepých, placebem kontrolovaných studiích v doporučené dávce (n=1742). Srovnávací údaje přípravku Raptiva s jinými systémovými terapiemi psoriázy nejsou k dispozici. Největší studie IMP24011 sledovala pacienty (n=526), kteří neodpovídali na léčbu, měli kontraindikace nebo netolerovali jiné (nejméně 2) formy systémové léčby, jak bylo zjištěno z anamnézy pacientů. Ve všech studiích byl primárním sledovaným parametrem podíl pacientů s $\geq 75\%$ zlepšením v psoriatické oblasti a skóre indexu závažnosti (odpověď PASI 75) ve srovnání s počátečním stavem při hodnocení za týden po ukončení 12-týdenní léčby. Sekundární sledované parametry byly podíl pacientů, kteří dosáhli hodnocení „Minimální“ nebo „Čisté“ při statickém hodnocení lékaře, celková závažnost lézí (the Overall Lesion Severity (OLS)) a podíl pacientů s $\geq 50\%$ zlepšením skóre PASI (odpověď PASI 50) ve srovnání s počátečním stavem po 12 týdnech léčby, časový průběh procentuálního zlepšení PASI od počátku, zlepšení indexu dermatologické kvality života (Dermatology Life Quality Index (DLQI)), svědění, hodnocení psoriatických symptomů (Psoriasis Symptom Assessment (PSA)), celkového hodnocení změny lékařem (Physician's Global Assessment (PGA)), změna PASI – položky týkající se tloušťky a změna postižené oblasti kůže.

Ve všech pěti studiích dosáhli pacienti léčení přípravkem Raptiva u primárního sledovaného parametru statisticky signifikantně lepší odpovědi, než placebo. Stejných výsledků bylo dosaženo u pacientů, kteří nebyli vhodní pro jinou systémovou léčbu ((viz Tab.1).

Tab. 1: Primárně sledovaný parametr: Podíl pacientů s ≥ 75 zlepšením PASI(tloušťka kůže) po 12 týdnech léčby (PASI 75)			
Populace pacientů IMP24011	Placebo	Efalizumab ^a	
		1.0 mg/kg/týden	Účinek léčby [95% IS]
Všichni pacienti	4% (n=264)	31% (n=529) ^b	27% [22%, 32%]
Pacienti, kteří nereagovali na léčbu, měli ji kontraindikovanou nebo netolerovali dvě či více systémových terapií*	3% (n=170)	30% (n=342) ^b	27% [21%, 32%]
^a Hodnoty p jako srovnání skupin léčených efalizumabem a placebem pomocí logistické regrese zahrnující počáteční skóre PASI, předchozí psoriatickou léčbu a geografickou oblast jako proměnné.			
^b p<0.001.			
* Jak bylo vyhodnoceno z anamnézy pacientů týkající se jejich psoriatické léčby.			

Ve všech pěti studiích dosáhli pacienti léčení přípravkem Raptiva statisticky signifikantně lepší odpovědi u primárního sledovaného parametru (odpověď PASI 75) (viz Tab. 3) a u všech sekundárních sledovaných parametrů, než placebo.

Tab. 2 Primární sledovaný parametr: Podíl pacientů s $\geq 75\%$ zlepšením PASI po 12 týdnech léčby (PASI 75)			
		Efalizumab ^a	
Studie	Placebo	1.0 mg/kg/týd	Účinek léčby [95% CI]
ACD2390g*	4% (n=187)	27% (n=369) ^b	22% [16%, 29%]
ACD2058g	2% (n=170)	39% (n=162) ^b	37% [28%, 46%]
ACD2059g*	5% (n=122)	22% (n=232) ^b	17% [9%, 27%]
ACD2600g*	3% (n=236)	24% (n=450) ^b	21% [15%, 27%]
IMP24011*	4% (n=264)	31% (n=529) ^b	27% [22%, 32%]
^a IMP24011: hodnoty p jako srovnání skupin léčených efalizumabem a placebem pomocí logistické regrese zahrnující počáteční skóre PASI, předchozí psoriatickou léčbu a geografické oblasti jako proměnné. Jiné studie: hodnoty p srovnávající každou skupinu s efalizumabem s placebem pomocí Fisherova exaktního testu v každé studii. ^b p<0.001. * Efalizumab používaný ve studii je produkt vyrobený firmou Genentech.			

Čas do relapsu ($\geq 50\%$ ztráta zlepšení) byl hodnocen ve studii ACD2058g a studii IMP 24011 u pacientů, kteří byli klasifikováni jako pacienti reagující na léčbu ($\geq 75\%$ zlepšení PASI) po 12 týdnech léčby. Střední čas do relapsu mezi pacienty reagujícími na léčbu dle PASI se pohyboval od 58 do 74 dní po poslední dávce přípravku Raptiva během počátečního období léčby. U studie IMP24011 dosáhla zhruba polovina pacientů (46,8 %), kteří částečně reagovali na léčbu (50% až 74% zlepšení PASI, podobně jako u celkového hodnocení změny lékařem (PGA)) po 12 týdnech léčby přípravkem Raptiva, odpovědi PASI 75 ve 24. týdnu.

Dlouhodobá léčba:

Údaje z prodloužené léčby (delší než 12 týdnů) byly získány u 4311 pacientů zařazených do otevřených nekontrolovaných studií. Více než 600 pacientů bylo léčeno po dobu delší než 1 rok včetně 166 pacientů, kteří byli léčeni déle než 2 roky a nejvýše 3 roky. Přibližně polovina pacientů léčených po dobu více než 1 rok dosáhlo indexu odpovědi na léčbu PASI 75 (kdy všichni vyřazení pacienti byli považováni jako nereagující na léčbu).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Po subkutánním podání efalizumabu je vrcholových plazmatických koncentrací dosaženo za 1-2 dny. Srovnání s intravenózními údaji ukázalo průměrnou biologickou dostupnost asi 50% v doporučené dávce 1,0 mg/kg/týdně podkožně.

Distribuce:

Rovnovážného stavu bylo dosaženo ve 4. týdnu. V dávce 1,0 mg/kg/týdně (s počáteční dávkou 0,7 mg/kg v prvním týdnu) byly průměrné minimální plazmatické hladiny efalizumabu $11.1 \pm 7.9 \mu\text{g/ml}$. Hodnoty distribučního objemu z centrálního kompartmentu po jedné intravenózní dávce byly 110 ml/kg v dávce 0.03 mg/kg a 58 ml/kg v dávce 10 mg/kg.

Biotransformace:

Metabolismus efalizumabu probíhá internalizací následovanou nitrobuněčným rozpadem, jako důsledek buď vazby na buněčné povrchové CD11a nebo endocytózy. Předpokládané degradační produkty jsou malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny, které jsou eliminovány glomerulární filtrací. Enzymy cytochromu P450 ani konjugační reakce se metabolismu efalizumabu neúčastní.

Eliminace:

Efalizumab je eliminován nelineární saturevatelnou eliminací (závislou na dávce). Průměrná clearance v rovnovážném stavu je 24 ml/kg/den (rozmezí 5-76 ml/kg/den) v dávce 1 mg/kg/týden podkožně. Eliminační poločas byl asi 5.5-10.5 dnů v dávce 1 mg/kg/týden podkožně. T_{end} v rovnovážném stavu je 25 dnů (rozmezí 13-35 dnů). Nedůležitější proměnnou ovlivňující clearance efalizumabu je tělesná hmotnost.

Nelinearita

Efalizumab vykazuje nelineární farmakokinetiku, což může být vysvětleno saturevatelnou specifickou vazbou na povrchové buněčné receptory CD11a. Zdá se, že při receptory zprostředkované clearance efalizumabu dochází k saturaci při jeho koncentracích v plazmě vyšších než 1 µg/ml.

Na základě analýzy farmakokinetiky v populaci bylo zjištěno, že clearance efalizumabu ovlivňuje tělesná hmotnost. Proměnné, jako počáteční PASI, počáteční stav lymfocytů a věk měly na clearance jen malý vliv, rasa a etnický původ neměly vliv žádný. Farmakokinetika efalizumabu u pediatrických pacientů nebyla studována. Také účinky renálního či hepatického poškození na farmakokinetiku efalizumabu nebyly studovány.

Protilátky proti efalizumabu byly zjištěny u přibližně 6 % hodnocených pacientů. V této malé skupině pacientů nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakodynamických ani farmakokinetických parametrech.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Efalizumab nereaguje zkříženě s CD11a u jiných živočišných druhů kromě lidí a šimpanzů. Proto jsou konvenční předklinické údaje o bezpečnosti tohoto přípravku omezené a neumožňují komplexní vyhodnocení bezpečnosti. Byly pozorovány inhibiční účinky na imunitní odpovědi humorální a závislé na T-buňkách. U mláďat myši léčených protilátkovým analogem efalizumabu bylo pozorováno snížení imunity závislé na T-buňkách do nejméně 11 týdnů věku. Již od 25. týdne věku nebylo toto snížení signifikantní.

Jinak mohou účinky pozorované v neklinických studiích souviset s farmakologií efalizumabu.

V 6-měsíční studii na divokých myších typu p53 +/- nebyly po 6 měsících podávání léčby protilátkovým analogem efalizumabu pozorovány lymfomy.

Během organogeneze u myši nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Prášek pro přípravu injekčního roztoku:

Polysorbát 20

Histidin

Mohohydrát Histidin hydrochloridu

Sacharóza

Rozpouštědlo:

Voda na injekci

6.2. Inkompatibility

Jelikož nejsou k dispozici studie na kompatibilitu, tento léčivý přípravek nesmí být směřován s jinými léčivými přípravky.

6.3. Doba použitelnosti

4 roky.

Po naředění se doporučuje okamžitá spotřeba (viz také bod 6.4).

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Nezmrazujte.

Uchovávejte v původním obalu k ochraně před světlem.

Z mikrobiologických důvodů by měl být přípravek Raptiva spotřebován okamžitě po prvním otevření a naředění. Pokud není okamžitě spotřebován, doba uchovávání při použití a podmínky před použitím jsou na zodpovědnosti uživatele a neměly by být delší než 24 hodin při teplotě nejvýše 2-8°C, pokud k naředění nedošlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách. Fyzikálně-chemická stabilita naředěného roztoku byla prokázána po dobu 24 hodin při 2°C až 8°C.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Prášek:

Lahvička z bezbarvého skla typu I uzavřená gumovou zátkou překrytou aluminiovou fólií s odtrhacím umělohmotným uzávěrem.

Rozpouštědlo:

Skleněná (sklo typ I) předplněná stříkačka.

Raptiva se dodává v:

balení obsahujícím 1 injekční lahvičku s práškem, 1 předplněnou stříkačku s rozpouštědlem, 1 adaptér na rekonstituci EasyMix a 1 jehlu na injekci

balení obsahujícím 4 injekční lahvičky s práškem, 4 předplněné stříkačky s rozpouštědlem, 4 adaptéry na rekonstituci Easy Mix a 4 jehly na injekci .

balení obsahujícím 12 injekčních lahviček s práškem, 12 předplněných stříkaček s rozpouštědlem, 12 adaptérů na rekonstituci EasyMix a 12 jehel na injekci.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Přípravek Raptiva je určen pouze k jednorázové aplikaci.

Před použitím by jedna lahvička přípravku Raptiva měla být naředěna přiloženým rozpouštědlem.

Naředění jednorázové injekční lahvičky 1,3 ml přiložené vody na injekci dává přibližně 1,5 ml roztoku obsahujícího 100 mg přípravku Raptiva na 1 ml. Maximální použitelné množství je 125 mg v 1,25 ml preparátu Raptiva.

Prášek by měl být rozpuštěn za méně než 5 minut. Naředěný roztok je čirý až mírně mléčně zkalený, bezbarvý až slabě žlutý, a neměl by být podán, pokud obsahuje pevné částice či není čirý.

Podrobný návod k použití je v příbalové informaci.

Veškerý nespotebovaný přípravek či odpadový materiál by měly být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/291/001
EU/1/04/291/002
EU/1/04/291/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. září 2004

10. DATUM REVIZE TEXTU

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ
ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Genentech, Inc.
1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990
USA

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Merck Serono S.p.A
Via L. Einaudi 11,
00012 Guidonia Montecelio (Rome)
Itálie

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADE NÉ NA DRŽITELE
ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2.)

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ
LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

Přípavek již není registrován

PRÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA S 1 LAHVIČKOU A 1 PŘEDPLNĚNOU STŘÍKAČKOU
KRABÍČKA S 4 LAHVIČKAMI A 4 PŘEDPLNĚNÝMI STŘÍKAČKAMI
KRABÍČKA S 12 LAHVIČKAMI A 12 PŘEDPLNĚNÝMI STŘÍKAČKAMI

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Raptiva 100 mg/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem
Efalizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje použitelné množství 125 mg efalizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Polysorbát 20, histidin, monohydrát histidin hydrochloridu a sacharóza.
Rozpouštědlo: voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 injekční lahvička s práškem pro přípravu injekčního roztoku.
1 předplněná stříkačka obsahující 1,3 ml rozpouštědla.
1 adaptér na rekonstituci EasyMIX. 1 jehla na injekci.

4 injekční lahvičky s práškem pro přípravu injekčního roztoku.
4 předplněné stříkačky obsahující 1,3 ml rozpouštědla.
4 adaptéry na rekonstituci EasyMix.
4 jehly na injekci.

12 injekčních lahviček s práškem pro přípravu injekčního roztoku.
12 předplněných stříkaček obsahující 1,3 ml rozpouštědla.
12 adaptéru na rekonstituci EasyMix.
12 jehel na injekci.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Spotřebujte okamžitě po naředění.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Nezmrazujte.

Uchovávejte v původním obalu k ochraně před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/291/001

EU/1/04/291/002

EU/1/04/291/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis .

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

raptiva 100 mg/ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**RAPTIVA 100 mg/ml ŠTÍTEK NA LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Raptiva 100 mg/ml
prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem
Efalizumab
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

125 mg použitelného množství

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA PŘEDPLNĚNÉ STŘÍKAČCE S ROZPOUŠTĚDLEM****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro použití s přípravkem Raptiva
Voda na injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1,3 ml v předplněné stříkačce

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE-INFORMACE PRO UŽIVATELE

Raptiva 100 mg/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem Efalizumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Raptiva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Raptiva používat
3. Jak se přípravek Raptiva používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Raptiva uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK RAPTIVA A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Raptiva je systémový lék na psoriázu. Systémové terapie jsou léky, které se podávají perorálně (ústí) nebo injekčně, aby mohly být přítomny a působit v celém těle.

Raptiva je lék obsahující efalizumab, který se vyrábí biotechnologickým postupem. Je vyráběn z geneticky ovlivněných buněk savců. Efalizumab je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou proteiny, které rozpoznávají a váží se na jiné specifické proteiny lidského těla. Efalizumab snižuje zánět v psoriatických ložiscích, což vede ke zlepšení postižených kožních oblastí.

Terapeutické indikace

Léčba dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou psoriázou, kteří adekvátně neodpovídají, mají kontraindikovanou nebo netolerují jinou systémovou léčbu, včetně cyclosporinu, methotrexatu a PUVA.

Tato indikace přípravku Raptiva je založena na současných údajích o účinnosti a limitované dlouhodobé zkušenosti s jeho podáním.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK RAPTIVA POUŽÍVAT

Před užíváním jakéhokoli léku se porad'te s lékařem či lékárníkem.

Nepoužívejte přípravek Raptiva:

- Jste-li alergičtí (přecitlivělí) na efalizumab nebo kteroukoli jinou složku přípravku Raptiva.
- Máte-li nebo jste někdy měl/a rakovinu.
- Máte-li aktivní tuberkulózu nebo jinou vážnou infekci. Mezi příznaky, které by mohly ukazovat, že máte infekci patří horečka, poranění, pocit únavy, stomatologické problémy, těžký kašel trvající déle než 2 týdny, bolest na hrudi nebo vykašlávání krve či sputa.
- Trpíte-li jinou formou psoriázy než chronická ložisková psoriáza (např. jiné těžší formy psoriázy podle diagnózy Vašeho lékaře)
- Bylo-li vám zjištěno, že máte poruchu imunitního systému.

Je důležité, abyste informoval/a svého lékaře, pokud jste trpěl/a nebo trpíte některým z výše uvedených stavů.

Zvláštní opatrnosti při použití Raptivy je zapotřebí:

- Pokud zaznamenáte precitlivělost nebo alergickou reakci, jako např. celkové svědění po těle, kopřivku, zčervenání kůže nebo vyrážku, okamžitě informujte svého lékaře nebo navštivte místní zdravotnické zařízení.
- Můžete snadněji chytit infekci. Pokud se u Vás rozvine nová infekce nebo si všimnete jakékoli nové nebo náhlé změny myšlení, rovnováhy, síly, řeči, chůze nebo zraku, kontaktujte, prosím, svého lékaře. Ten určí, zda se má Vaše léčba sledovat anebo zda je nutné léčbu přípravkem Raptiva ukončit.
- Pokud se u Vás během léčby rozvine rakovina, prosím kontaktujte svého lékaře, který určí, zda je nutné, abyste léčbu přípravkem Raptiva ukončili.
- Pokud se u vás během léčby přípravkem Raptiva rozvinou známky či příznaky anémie (pokles počtu krevních elementů, které může vést ke zblednutí kůže a způsobit slabost nebo dušnost), kontaktujte, prosím, svého lékaře, který určí, zda je nutno užívání přípravku Raptiva ukončit.
- Pokud se u vás rozvinou některé známky či příznaky související s poklesem počtu krevních destiček, jako např. snadné krvácení z dásní, vznik modřin nebo červené tečky velikosti špendlíkové hlavičky na kůži, prosím okamžitě informujte svého lékaře. Ten určí, zda se má Vaše léčba sledovat nebo zda je nutné, abyste léčbu přípravkem Raptiva ukončil/a.
- Někteří pacienti mají reakce, jako jsou bolesti hlavy, horečka, nevolnost a zvracení během dvou dnů po každé z prvních dvou injekcí. Tyto reakce jsou obecně mírné až středně vážné. Pokud zaznamenáte, že některé z těchto reakcí nevymizely po druhé injekci, řekněte to svému lékaři.
- Pokud léčbu přípravkem Raptiva ukončíte (to se týká zvláště pacientů nereagujících na léčbu), může se Vaše psoriáza výrazně zhoršit. Váš lékař Vás může chtít sledovat a poskytnout Vám účinnou léčbu.
- Pokud zaznamenáte zhoršení Vaší psoriázy nebo se u Vás rozvine artritida, prosím řekněte to svému lékaři. Ten určí, zda se má léčba přípravkem Raptiva ukončit nebo zda má pokračovat za pečlivého pozorování.
- Pokud máte být očkováni, prosím poraďte se se svým lékařem. Během léčby přípravkem Raptiva nesmíte dostávat určité typy očkovacích látek. Léčbu preparátem Raptiva bude možná nutné přerušit na dobu 8 týdnů před očkováním.
- Pokud dojde k neočekávané změně Vaší hmotnosti, prosím kontaktujte svého lékaře, který určí odpovídající dávku podle nové hmotnosti.

Řekněte svému lékaři, pokud máte poškození ledvin nebo jater.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky:

Prosím informujte svého lékaře či lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Prosím poraďte se se svým lékařem, pokud plánujete nějaké očkování (viz „Buďte zvláště opatrní při léčbě přípravkem Raptiva“).

Po dobu užívání Raptivy můžete být náchylnější k infekcím (viz „Buďte zvláště opatrní při léčbě přípravkem Raptiva“). Tato náchylnost může být zvýšená také kvůli jiným lékům, které se užívají na léčbu psoriázy. Prosím poraďte se se svým lékařem v případě, že užíváte i jiné léky na psoriázu.

Přípravek Raptiva může být používán společně s lokálními kortikosteroidy.

Těhotenství

Není známo, zda může přípravek Raptiva ublížit Vašemu dítěti, jste-li těhotná nebo zda může ovlivnit Vaši schopnost otěhotnět. Proto, pokud jste těhotná, okamžitě se poraďte se svým lékařem.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, radíme Vám, abyste se během léčby Raptivou těhotenství vyvarovala a používala vhodnou antikoncepci.

Kojení

Je možné, že se efalizumab vylučuje do mateřského mléka. Pokud kojíte, lékař Vám doporučí, abyste během léčby přípravkem Raptiva buď přestala kojit nebo léčbu přerušila.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:

Užívání přípravku Raptiva by nemělo ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK RAPTIVA POUŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Raptiva přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/a, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování u dospělých (18-64 let) a starších pacientů (≥ 65 let)

Obvyklá dávka je jedna počáteční injekce v dávce 0.7 mg/kg, a po ní injekce v dávce 1,0 mg/kg jednou týdně. Váš lékař Vám řekne, jaké množství si máte injekcí podat. Trvání léčby je 12 týdnů. Léčba může pokračovat pouze v případě, že pacient na léčbu reaguje, proto prodloužení Vaší léčby posoudí lékař.

Způsob a cesta podání

Přípravek Raptiva se podává podkožní injekcí (subkutánně). Je určen pouze k jednorázovému použití. Injekci si můžete podat sám/sama nebo Vám ji může podat jiná osoba, např. člen rodiny nebo Váš lékař. V podávání přípravku Raptiva musíte pokračovat tak dlouho, jak Vám Váš lékař určil.

Lahvička s práškem je určena k rozpuštění (smíchání) prášku s rozpouštědlem.

Pokud si podáváte přípravek Raptiva sám/sama, prosím přečtěte si pečlivě následující pokyny a krok po kroku je následujte:

- Umyjte si ruce. Je důležité, aby Vaše ruce a všechny předměty, které používáte, byly co nejčistší.
- Vyndejte přípravek Raptiva z chladničky a položte vše, co budete potřebovat na čistou podložku:
 - jednu lahvičku s práškem přípravku Raptiva
 - jednu předplněnou stříkačku s rozpouštědlem
 - jeden adaptér na rekonstituci EasyMIX
 - dva tampony napuštěné alkoholem
 - jednu injekční jehlu na podkožní injekci a
 - odpadkovou nádobu na ostré předměty
- Z lahvičky s přípravkem Raptiva a z předplněné stříkačky s rozpouštědlem sejměte ochranný uzávěr. Otřete vršek lahvičky tamponem napuštěným alkoholem.
- Uchopte vnější uzávěr adaptéru EasyMIX, opatrně jej sundejte a odstraňte ochrannou fólii pomocí otevíracího ouška. Tím se odkryje umělohmotný špičatý konec, který použijete k propíchnutí lahvičky. Této části byste se neměl/a dotknout.
- Uchopte vnější uzávěr adaptéru EasyMix, nasadte ho na horní část lahvičky a poté stlačte dolů tak, aby umělohmotný špičatý konec propíchl pryžovou zátku lahvičky.
- Dříve než odstraníte vnější uzávěr, přesvědčte se, že je adaptér EasyMIX na lahvičku pevně nasazen.



- Odstraňte ochranný uzávěr hrotu předplněné injekční stříkačky.
- Pomalým krouživým pohybem nasadte předplněnou stříkačku s rozpouštědlem na adaptér EasyMIX.



- Velmi pomalu stlačujte píst injekční stříkačky, aby se veškeré rozpouštědlo dostalo do lahvičky s přípravkem Raptiva.
- Nevytahujte injekční stříkačku a pomalým otáčivým pohybem lahvičky promíchejte lék s rozpouštědlem.



- **Netřepajte.** (Třepání způsobí napěnění roztoku). Rozpouštění trvá obvykle méně než 5 minut. Po rozpouštění prášku zkontrolujte, zda vzniklý roztok neobsahuje pevné částice nebo zda se nezbarvil. Naředěný roztok má být čirý až slabě žlutý a bez pevných částic. Do roztoku obsahujícího přípravek Raptiva nesmí být přidávány žádné jiné léky a přípravek Raptiva by neměl být ředěn jinými rozpouštědly.

- Otočte lahvičku dnem vzhůru a injekční stříkačku přitom mějte stále připevněnou k lahvičce. Pomalu natáhněte roztok do injekční stříkačky, přičemž natáhněte z lahvičky větší množství, než jaké má být podáno. V lahvičce může zůstat trochu pěny nebo vzduchových bublinek. Aniž byste odstranil/a injekční stříkačku z lahvičky, zkontrolujte, zda ve stříkačce nejsou vzduchové bubliny.
- Opatrně na stříkačku poklepejte, aby všechny bublinky vyplavaly na povrch stříkačky.



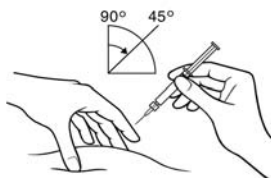
- Jemně tiskněte píst, dokud ve stříkačce nezbude správná dávka, která má být podána. Tím se ze stříkačky také odstraní vzduchové bubliny, které tak přejdou do lahvičky. Pokud zpátky do lahvičky vstříknete příliš velké množství přípravku Raptiva, jednoduše obsah natáhněte zpět do stříkačky a celý postup opakujte.
- Zkontrolujte, zda máte ve stříkačce správnou dávku a poté z adaptéru EasyMIX stříkačku pomalým krouživým pohybem vyjměte.

Nyní můžete na injekční stříkačku nasadit jehlu.

- Vezměte injekční jehlu, ponechte na ní ochranný kryt a opatrně ji krouživým pohybem nasadíte na hrot injekční stříkačky.

Nyní si již můžete zvolit a připravit místo pro vpich injekce. Váš lékař nebo Vaše zdravotní sestra Vám již poradili, kam injekci podat. Vhodným místem jsou hýždě, stehno, břicho nebo horní část paže. Místo vpichu je třeba obměňovat.

- Očistěte zvolené místo alkoholovým tampónem. Odstraňte ochranný kryt z injekční jehly.
- Injekční roztok okamžitě aplikujte následujícím způsobem: Pevně stiskněte kůži k sobě a vpíchněte jehlu pod úhlem 45° až 90° pohybem jako při hodu šipky. Vstříkněte obsah stříkačky pod kůži, jak jste byl/a poučen/a. Nepichujte přímo do žíly. Píst velmi pomalu natáhněte zpět. Pokud do stříkačky vnikne krev, jehla napíchla cévu. Obsah stříkačky neaplikujte, ale vyjměte jehlu a celý postup aplikace zopakujte. Injekci podávejte pomalým stlačováním pístu. Nespěchejte a pomalu vstříkněte celý obsah stříkačky. Poté jehlu ihned vyjměte a krouživým pohybem očistěte místo injekce alkoholovým tampónem.



- Vyhod'te všechny použité potřeby: Po dokončení injekce ihned vyhod'te všechny jehly a prázdné lahvičky do pevné nádoby, kterou jste k tomuto účelu dostal/a. Všechn nespotřebovaný roztok musí být vyhozen.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Raptiva, než jste měl(a):

Pokud jste si podali větší množství přípravku Raptiva, než jste měl/a, prosím kontaktujte svého lékaře či lékárníka. Doporučuje se, abyste byl/a sledován/a kvůli jakýmkoli příznakům nežádoucích účinků a abyste okamžitě dostal/a vhodnou léčbu.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Raptiva:

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud si zapomenete vzít 2 či více dávek přípravku Raptiva, kontaktujte svého lékaře.

Jestliže jste přestala(a) používat přípravek Raptiva:

Pokud ukončíte léčbu přípravkem Raptiva bez náhradní léčby, může dojít k výraznému zhoršení Vašeho onemocnění. (viz „Buďte zvláště opatrní při léčbě přípravkem Raptiva“).

V případě, že je potřebné pokračovat v léčbě Raptivou, prosím řiďte se podle doporučení svého lékaře. Při opakované léčbě může dojít k nižší nebo nedostatečné odpovědi na Raptivu, než tomu bylo v dřívějších léčebných obdobích. V terapii by se mělo pokračovat pouze v případě, že došlo k adekvátní odpovědi. Váš lékař Vám doporučí, co dělat v případě, když odpověď na léčbu není dostatečná nebo došlo ke zhoršení Vašeho onemocnění. (Také viz „Buďte zvláště opatrní při léčbě přípravkem Raptiva“).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Raptiva nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky v tomto oddíle jsou uváděny s odhadem četnosti, s jakou se mohou vyskytnout. K tomuto účelu byla použita následující klasifikace:

- Velmi časté: Nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout u více než u 1 z 10 pacientů;
- Časté: Nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout u 1 až 10 ze 100 pacientů;
- Méně časté: Nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout u 1 až 10 z 1 000 pacientů;
- Vzácné: Nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout u 1 až 10 z 10 000 pacientů;
- Velmi vzácné: Nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout u méně než 1 z 10 000 pacientů;

Po dobu 48 hodin po injekci přípravku Raptiva může dojít k mírným až středně vážným příznakům připomínajícím chřipku, jako jsou bolesti hlavy, zimnice, nevolnost, bolesti svalů a občas horečka. Tyto příznaky jsou velmi časté, nejčastěji se vyskytují po prvních dvou dávkách a snižují se s pokračujícím užíváním. Pokud jsou některé z těchto příznaků vážné nebo přetrvávají, měl/a byste kontaktovat svého lékaře. Výskyt viditelných nežádoucích účinků a bolesti v místě vpichu byl v klinických studiích zaznamenán méně často.

Řekněte svému lékaři nebo vyhledejte místní zdravotnické zařízení a okamžitě přestaňte používat přípravek Raptiva, pokud:

- Zaznamenáte vážné reakce z přecitlivělosti nebo alergické reakce, jako např. anafylaxe. Příznaky alergické reakce jsou časté a obecně zahrnují svědění po celém těle, kopřivku, zčervenání kůže nebo vyrážku. Anafylaxe je vážnější alergická reakce, která může zahrnovat závrať, zvracení, nízký krevní tlak a dýchací potíže. Je nutná okamžitá lékařská péče, neboť vážné alergické reakce mohou být potenciálně život ohrožující. V klinických studiích s přípravkem Raptiva nebyly pozorovány žádné případy anafylaxe.
- Zaznamenáte příznaky nízkého počtu krevních destiček, jako např. snadné krvácení z dásní, vznik modřin nebo červených teček velikosti špendlíkové hlavičky na kůži. Tyto příznaky jsou méně časté.
- Zaznamenáte známky nervové poruchy, jako např. brnění nebo slabost v nohou či pažích nebo jakoukoli novou nebo náhlou změnu myšlení, rovnováhy, síly, řeči, chůze nebo zraku.
- Zaznamenáte prudkou bolest hlavy doprovázenou strnulostí šíje. Tento příznak se může vzácně vyskytnout zejména na počátku léčby.
- Vám je zjištěna rakovina.
- Se u vás objeví rozsáhlá vyrážka nebo puchýře v ústní dutině.

Řekněte svému lékaři a proberte s ním Váš celkový zdravotní stav, pokud zaznamenáte některé z následujících stavů:

- Bolesti zad, bolesti kloubů, bolesti hlavy, zvracení, slabost, únava, či vyrážka. Tyto časté nežádoucí účinky nemusí mít jasnou souvislost s léčbou přípravkem Raptiva, ale byly pozorovány při jejím používání. Váš lékař Vás může chtít podrobněji vyšetřit a požádat, abyste podstoupil/a krevní testy.
- Horečka, nebo pokud si myslíte, že máte infekci. Přípravek Raptiva působí na imunitní systém, což může potenciálně zvýšit riziko infekce nebo znovu aktivovat staré infekce. Infekce bývají velmi časté.
- Relaps, vzplanutí psoriázy, výrazné zhoršení psoriázy, či červená zanícená psoriatická ložiska, někdy s otokem paží či nohou nebo zánětem kloubů, především po ukončení léčby přípravkem Raptiva. Tyto nežádoucí účinky jsou časté.
- Dušnost nebo jiné přetrvávající dýchací obtíže.
- Známky paralýzy (obrný) obličeje obvykle na jedné straně (jako je oslabení obličejového svalstva a vytékání slin z koutku úst), kterým může předcházet bolest v oblasti ucha. Pacienti s obrnou obličeje se obvykle uzdraví během několika týdnů bez specifické léčby.

Může dojít ke změně hodnot některých laboratorních testů, jako např. počtu bílých nebo červených krvinek (včetně leukocytů a lymfocytů), hodnot alkalické fosfatázy a ALT (krevní laboratorní hodnoty). Tyto změny, které mohou mít souvislost s používáním přípravku Raptiva, lze zjistit při krevních testech.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK RAPTIVA UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Nezmrazujte.

Uchovávejte v původním obalu k ochraně před světlem.

Nepoužívejte přípravek Raptiva po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítcích a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte přípravek, pokud si všimnete, že roztok není čirý nebo obsahuje částice.

K zachování sterility musí být přípravek Raptiva spotřebován okamžitě po prvním otevření a naředění. Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Raptiva obsahuje

- Léčivou látkou je efalizumab, jedna injekční lahvička obsahuje použitelnou dávku 125 mg efalizumabum
- Pomocné látky jsou polysorbát 20, histidin, monohydrát histidin hydrochloridu a sacharóza.
- Jedna předplněná stříkačka s rozpouštědlem obsahuje dostatečné množství vody na injekci k přípravě injekčního roztoku.

Jak přípravek Raptiva vypadá a co obsahuje toto balení

Raptiva je prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem. Prášek je bílý až téměř bílý v celistvém tvaru a rozpouštědlo je bezbarvá tekutina. Přípravek se dodává v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku s práškem, 1 předplněnou stříkačku s rozpouštědlem, 1 adaptér na rekonstituci EasyMix a 1 jehlu na injekci, a v balení obsahujícím 4 injekční lahvičky s práškem, ředplněné stříkačky s rozpouštědlem, 4 adaptéry na rekonstituci EasyMix a 4 jehly na injekci a v balení obsahujícím 12 injekčních lahviček s práškem, 12 předplněných stříkaček s rozpouštědlem, 12 adaptérů na rekonstituci EasyMix a 12 jehel na injekci. V každé zemi nemusí být na trhu všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Velká Británie

Výrobce:

Merck Serono S.p.A.
Via Luigi Einaudi 11
00012 Guidonia Montecelio/Řím
Itálie

Pro doplňující informace o tomto léčivém přípravku se, prosím, obraťte na místní zastoupení držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

България

MERCK d.o.o.
Dunajska cesta 119
SI 1000 Любляна, Словения
Тел: +386 1 560 3 800

Magyarország

Merck Kft.
Bocskai út 134-146.
H-1113 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol.s.r.o.
Zděbradská 72
CZ-251 01 Říčany- Jazlovice
Tel. +420 323619211

Malta

Cherubino Ltd
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

Serono Nordic AB
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Nederland

Serono Benelux BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +31-20-6582800

Deutschland

Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Norge

Merck Serono Norge
Luhrtoppen 2
1470 Lørenskog
Tlf: +47 67 90 35 90

Eesti

Merck Serono
Esindaja
C/o Ares Trading SA Baltic States
Zamenhofo 11-3, LT-44287
Kaunas, Leedu
Tel: +370 37320603

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: +43 1 57600-0

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτίριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
T: +30-210-61 65 100

España

Merck Farma y Química, S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Lipha Santé s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Gróco ehf.
Þverholti 14
IS-105 Reykjavík
Sími: +354-568-8533

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Akis Panayiotou & Son Ltd
Γιάννου Κρανιδιώτη 4
CY-225 78, Λευκωσία
Τηλ: +357-22677038

Latvija

Merck Serono
Pārstāvniecība
C/o Ares Trading SA Baltic States
Zamenhofo 11-3,
LT-44287 Kauņa, Lietuva
Tel: +370 37320603

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
02-486 Warszawa
Polska
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Dunajska cesta 119
SI-1000 Lubliana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Dunajska cesta 119
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Tuhovská 3
SK-831 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FI-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

Serono Nordic AB
S-195 87 Stockholm
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
Tel: +44-20 8818 7200

Lietuva

Merck Serono

Atstovybė

C/o Ares Trading SA Baltic States

Zamenhofo 11-3,

LT-44287 Kaunas

Tel: +370 37320603

Tato příbalová informace byla naposledy schválena:

Přípavek již není registrován