

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Raptiva 100 mg/ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder en optrækningsmængde på 125 mg efalizumab.

Blanding med solvens giver en opløsning, der indeholder en koncentration af efalizumab på 100 mg/ml.

Efalizumab er et rekombinant humaniseret monoklonalt antistof fremstillet i gensplejsede ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler). Efalizumab er et IgG1 kappa immunoglobulin, der indeholder sekvenser af konstante humane regioner- og komplementære lette- og tunge kæder af variable regioner fra mus.

Hjælpestoffer: 2,5 mg polysorbat 20, 3,55 mg histidin, 5,70 mg histidinhydrochloridmonohydrat, 102.7 mg saccharose

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulveret er hvidt til off-white i fast form.

Solvensens er en klar, farveløs væske.

Den tilberedte opløsning har en pH-værdi på 5,9 - 6,5.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af voksne patienter med moderat til svær kronisk plaque psoriasis, hvor patienten ikke responderer på eller har kontraindikationer overfor eller er intolerant overfor andre systemiske behandlinger, herunder ciclosporin, methotrexat og PUVA-terapi (se afsnit 5.1 – Klinisk effekt).

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Raptiva bør påbegyndes af en speciallæge i dermatologi.

Der indgives initialt en enkeltdosis på 0,7 mg/kg legemsvægt, som efterfølges af ugentlige injektioner af 1,0 mg/kg legemsvægt (maksimum enkeltdosis må ikke overstige 200 mg). Det injicerede volumen skal beregnes som følger:

| Dosis                          | Volume der skal injiceres pr.<br>10 kg legemsvægt |
|--------------------------------|---------------------------------------------------|
| Enkelt initialdosis: 0,7 mg/kg | 0,07 ml                                           |
| Enkelt initialdosis: 1 mg/kg   | 0,1 ml                                            |

Behandlingen varer 12 uger. Behandlingen bør kun fortsætte hos patienter, som responderer på behandlingen. (PGA god eller bedre). Vejledning i forbindelse med afbrydelse af behandling, se afsnit 4.4.

### Børn og unge (< 18 år)

Raptiva er ikke anbefalet til brug hos børn under 18 p.g.a. mangel på data vedrørende sikkerhed og effekt.

### Ældre (≥ 65 år)

Dosis- og administrationsskemaet for ældre patienter bør være det samme som for voksne patienter (se også afsnit 4.4).

### Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Der er ikke foretaget undersøgelse på patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Raptiva bør anvendes med forsigtighed til denne patient gruppe.

### Indgivelsesmåde

Raptiva er til subkutan injektion. Injektionsstedet bør varieres. Se afsnit 6.6. for brugsanvisning.

Efter grundig instruktion i blandings- og injektionsteknik, kan patienten selv injicere Raptiva, hvis lægen skønner, at dette er forsvarligt.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for efalizumab eller et eller flere af hjælpestofferne.

Patienter, som har haft maligne sygdomme.

Patienter med aktiv tuberkulose og andre svære infektioner.

Patienter med særlige former for psoriasis, så som guttat, erythrodermisk eller pustuløs psoriasis som eneste eller fremherskende form for psoriasis.

Patienter med immundefekter.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Effekter på immunsystemet

#### a) Infektioner

Raptiva er et selektiv immunsuppressiv, som ændrer T-lymfocyt funktionen og kan påvirke kroppens forsvar mod infektioner. Det har potentialet til at øge risikoen for eller alvorligheden af infektioner, som for eksempel tuberkulose, lungebetændelse samt reaktivere latente kroniske infektioner f.eks. JC virusinfektioner.

Patienter, som udvikler en infektion under behandling med Raptiva, bør kontrolleres, og behandling med Raptiva afbrydes afhængigt af sværheden. Raptiva bør anvendes med forsigtighed til patienter, som har en sygehistorie med kliniske signifikante periodiske infektioner.

Brugen af Raptiva kan være forbundet med en øget risiko for Progressiv Multifocal Leukoencephalopati (PML). Et tilfælde af JC virusinfektion, som resulterede i PML er rapporteret fra et post-marketing forsøg i en psoriasispatient, som var i behandling med Raptiva (se afsnit 4.8). Patienter bør monitoreres med regelmæssige mellemrum for eventuelle nye eller forværrede neurologiske symptomer eller tegn, som tyder på eller minder om PML (så som kognitiv forringelse, synsforstyrrelser, hemiparese, ændringer i mentaltilstand eller adfærd). Hvis der er mistanke om PML, skal yderligere doseringer seponeres, indtil mistanken om PML er udelukket. Klinikeren bør undersøge patienten for at afgøre, hvorvidt dennes symptomer viser tegn på neurologisk dysfunktion, og i så fald afgøre hvorvidt disse symptomer antyder muligheden for PML. I tvivlstilfælde bør yderligere undersøgelser overvejes så som magnetisk resonans-skanning (MRI) helst med kontraststof, cerebrospinalvæske (CSF) test for JC viral DNA og gentagen neurologisk vurdering. Patienter bør også rådes til at informere deres ægtefælle og eller pårørende om deres behandling, da disse ville kunne blive opmærksom på symptomer, som patienten selv ikke er klar over.

Hvis en patient udvikler PML, skal behandling med Raptiva permanent seponeres.

#### b) Vaccinationer

Der findes begrænset data, der beskriver virkningen af vaccination. Neo-vaccinationer, der gives under behandling med Raptiva, kan medføre lavere antistofniveauer end dem, man ser hos ikke behandlede personer men den kliniske signifikans af dette er ukendt. Patienter bør ikke modtage levende og svækkede levende vacciner, mens de er i Raptiva terapi. Behandling med Raptiva bør stoppes 8 uger før vaccination og kan genoptages 2 uger efter vaccination. (Se afsnit 4.5)

#### c) Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Det vides endnu ikke, om Raptiva kan øge risikoen for lymfoproliferative sygdomme eller andre maligniteter hos psoriasis-patienter. Behandling med Raptiva bør afbrydes, hvis der udvikles malignitet, mens patienten er i behandling (se afsnit 4.3 og 4.8).

Raptiva er ikke blevet undersøgt i forbindelse med immunsuppressive systemiske lægemidler mod psoriasis. Kombinationsbehandlinger med disse produkter anbefales ikke. (se afsnit 4.5).

#### Immun-medieret hæmolytisk anæmi

I post-marketing studier har der været rapporteret isolerede tilfælde af alvorlig hæmolytisk anæmi under behandlingen med Raptiva. I sådanne tilfælde bør Raptiva seponeres.

#### Trombocytopeni

Trombocytopeni kan opstå under behandling med Raptiva og kan vise sig ved kliniske tegn som fx ekkymose, spontan suggilation eller blødning fra mucokutant væv. Hvis sådanne tegn opstår, bør behandling med efalizumab afbrydes med det samme, trombocytallet måles, og den rette symptombehandling straks påbegyndes (se afsnit 4.8).

Måling af trombocytallet anbefales ved påbegyndelsen af behandling med Raptiva og regelmæssigt under behandlingsforløbet med Raptiva. Det anbefales, at sådanne målinger sker oftere i begyndelsen af behandlingen (fx hver måned) og derefter bliver mindre hyppige under den fortsatte behandling (fx hver 3. måned).

#### Inflammatorisk polyradikuloneuropati

Der er observeret tilfælde af inflammatorisk polyradikuloneuropati hos patienter i behandling med Raptiva. Patienter restitueredes efter ophør med Raptiva, hvorfor behandling med Raptiva bør stoppes, efter diagnosen inflammatorisk polyradikuloneuropati er stillet.

#### Hypersensitivitet og allergiske reaktioner

Som ethvert andet rekombinant produkt er Raptiva et potentielt allergen. I tilfælde af alvorlig hypersensitivitet eller allergisk reaktion bør anvendelsen af Raptiva derfor straks afbrydes og den rette behandling påbegyndes (se afsnit 4.3 og 4.8).

#### Arthritis

I forbindelse med behandling med Raptiva, og efter ophør af Raptiva-behandling er der observeret tilfælde af arthritis. Det anbefales at stoppe behandlingen med Raptiva, hvis arthritis forekommer under behandlingen.

#### Psoriasis

I forbindelse med behandling med Raptiva er der observeret tilfælde af forværring af psoriasis, herunder andre typer som pustuløs, erythrodermisk og guttat psoriasis (se afsnit 4.8). I sådanne tilfælde anbefales det at afbryde behandlingen med Raptiva. Behandlingsstop kan forårsage, at plaque psoriasis blusser op igen eller forværres, herunder erythrodermisk og pustuløs psoriasis, navnlig hos patienter, som ikke responderer på behandling. Gradvis dosisreduktion eller hyppigere dosering synes ikke at hjælpe.

#### Behandlingsstop

Efter behandlingsstop med Raptiva bør patienten holdes under observation. I tilfælde af at sygdommen blusser op igen eller forværres, ligesom hos patienter, som afbryder Raptivabehandling og ikke reagerer på denne, bør den behandlende læge påbegynde den nødvendige psoriasisbehandling. Hvis behandlingen med Raptiva genoptages bør den samme vejledning følges som beskrevet i afsnittet om Dosering og indgivelsesmåde. Gentaget behandlingen med Raptiva kan give mindre eller

utilstrækkelig effekt i forhold til tidligere behandlingsperioder. Behandlingen skal kun fortsætte hos patienter, der reagerer på behandlingen på en tilfredsstillende måde.

#### Særlige patientpopulationer

Der er ikke observeret forskelligheder i sikkerhed eller effekt mellem ældre ( $\geq 65$  år) patienter og yngre patienter. Da der generelt er en højere forekomst af infektioner hos den ældre population, bør der udvises forsigtighed i behandlingen af ældre patienter.

Der er ikke udført undersøgelser med Raptiva hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, og Raptiva bør derfor anvendes med forsigtighed til sådanne patienter. Se afsnit 4.8 vedrørende påvirkning på leverfunktionen.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført formaliserede interaktionsundersøgelser med Raptiva.

Der findes begrænset data, der beskriver virkningen af vaccination hos patienter i behandling med Raptiva. I et studie med 66 patienter med moderat plaque psoriasis blev immunresponsen undersøgt under og efter behandling med Raptiva. Efter en booster vaccination med tetanus-toxoid (recall antigen) var evnen til at opbygge et immunrespons overfor tetanus-toxoid bevaret hos patienterne i behandling med Raptiva. Efter 35 dages behandling med Raptiva var antallet af patienter behandlet med efalizumab med positive priktestreaktioner på Candida signifikant reduceret i forhold til placebo gruppen. Antistofresponsen mod et eksperimentelt neoantigen (ØX174) blev reduceret under Raptiva behandlingen, men begyndte at blive normaliseret 6 uger efter seponering af Raptiva behandlingen og udviste ingen tegn på tolerance udvikling. En pneumokok vaccine administreret 6 uger efter ophør af Raptiva behandlingen gav normale resultater. Neovaccinationer administreret under Raptiva behandlingen kan give lavere antistofniveauer end hos patienter der ikke er i behandling, men den kliniske signifikans er ukendt. Patienter bør ikke modtage levende og svækkede levende vacciner mens de er i behandling med Raptiva. (Se afsnit 4.4).

På grund af efalizumabs virkningsmekanisme kan dets effekt på immunsystemet forstærkes af almindeligt anvendte systematiske immunsuppressive midler til behandling af psoriasis (se afsnit 4.4).

Raptiva har været anvendt til psoriasispatienter samtidig med corticosteroider uden, at der er påvist nogen uønskede indvirkning, der er heller ikke observeret nogen gavnlig effekt i kombinationsbehandlingen udover monoterapi med efalizumab.

### **4.6 Graviditet og amning**

#### Graviditet

Det er almindeligt kendt, at immunoglobuliner kan krydse placentabarrieren. Der foreligger ikke tilstrækkelig data om brugen af efalizumab hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer en reversibel hæmning af immunfunktionen hos afkommet (se afsnit 5.3).

Gravide kvinder bør ikke behandles med Raptiva

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv antikonception under behandlingen.

#### Amning

Udskillelse af efalizumab i human mælk er ikke undersøgt, dog forventes det, at immunoglobuliner udskilles i human mælk. Endvidere er det påvist, at et antistof, der er analogt med efalizumab, udskilles i musemælk. Kvinder bør derfor ikke amme, mens de er i behandling med Raptiva.

### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. På baggrund af efalizumabs farmakologiske virkningsmekanisme forventes brugen af Raptiva ikke at påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

De hyppigste symptomgivende bivirkninger observeret under behandling med Raptiva er milde til moderate dosis-relaterede akutte influenzalignende symptomer, herunder hovedpine, feber, kulderystelser, kvalme og muskelsmerter. I større placebokontrollerede kliniske undersøgelser blev sådanne reaktioner observeret hos ca. 41 % af de patienter, der var i behandling med Raptiva, og hos 24 % af de patienter, der fik placebo i en behandlingsperiode på 12 uger. Efter påbegyndt behandling faldt hyppigheden af disse reaktioner generelt til samme niveau som hos placebogruppen fra den tredje og for de følgende ugentlige injektioner.

Der blev observeret antistoffer mod efalizumab i kun 6 % af patienterne. Hos denne lille gruppe af patienter, blev der ikke observeret forskelle i farmakokinetik, farmakodynamiske, klinisk betydningsfulde bivirkninger eller klinisk effekt..

Nedenfor ses en liste over bivirkninger i den samlede populationen, der er undersøgt klinisk med Raptiva, opstillet efter frekvens og i henhold til organklasser (MedDRA). Indenfor hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige bivirkningerne er. De mest alvorlige er anføres først.

| Organklasser (MedDRA)                                        | Meget almindelig (>1/10)   | Almindelig (>1/100, <1/10) | Ikke almindelig (>1/1.000, <1/100) | Sjælden (>1/10.000, <1/1.000) | Meget sjælden (<1/10.000) | Enkeltstående indberetninger                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektiøse og parasitære sygdomme</b>                     |                            |                            |                                    |                               |                           | Aseptisk meningitis*, alvorlige infektioner* JC virusinfektion som resulterer i Progressiv Multifocal Leukoencephalopati (PML). |
| <b>Sygdomme i blod- og lymfesystem</b>                       | Leukocytose og lymfocytose |                            | Trombocytopeni                     |                               |                           | Immunmediert hæmolytisk anæmi*                                                                                                  |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                         |                            | Overfølsomhedsreaktioner   |                                    |                               |                           |                                                                                                                                 |
| <b>Nervesystemet</b>                                         |                            |                            | Facialparese (Bells parese)        |                               |                           | Inflammatorisk polyradikuloneuropati*                                                                                           |
| <b>Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum</b> |                            |                            |                                    |                               |                           | Interstitiel pneumoni*                                                                                                          |
| <b>Sygdomme i hud og subkutane væv</b>                       |                            | Psoriasis                  | Urticaria                          |                               |                           | Erytem multiform*                                                                                                               |

|                                                           |                                                                                              |                                                                                   |                              |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--|--|--|
| <b>Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv</b>             |                                                                                              | Arthralgi<br>Arthritis /<br>Psoriatisk<br>arthritis<br>(forværring/<br>opblussen) |                              |  |  |  |
| <b>Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet</b> | Influenza-lignende symptomer såsom feber, hovedpine, kulderystelser, kvalme og muskelsmerter | Rygsmertter, Asteni                                                               | Reaktioner på injektionssted |  |  |  |
| <b>Undersøgelser</b>                                      |                                                                                              | Forhøjelse af alkalisk fosfatase og forhøjelse af ALAT                            |                              |  |  |  |

\*Tilfælde set under post-marketing studier.

Sikkerhedsprofilen hos målgruppen, der er defineret i afsnit 4.1, er lig den sikkerhedsprofil hos den samlede population, der er behandlet under den kliniske udvikling af Raptiva, der vises ovenfor.

#### Yderligere oplysninger

##### Langtidsdosering:

En analyse baseret på langtidsbrug hos en gruppe af 339 patienter (forsøg ACD 2243g) med moderat til svær psoriasis, der modtog Raptiva 1mg/kg/uge, hvori 166 patienter blev behandlet i mere end 2 år og op til 3 år, viste ikke nogen nævneværdig forskelle i hyppigheden af utilsigtede hændelser sammenlignet med 12 ugers behandling af Raptiva.

##### Leukocytose og lymfocytose:

I store placebo-kontrollerede og i langtids kliniske forsøg, udviklede mellem 40 og 50 % af patienterne vedvarende asymptomatisk lymfocytose, mens de var i behandling med Raptiva. Alle værdier var på mellem 2,5 gange og 3,5 gange ULN (øvre normalgrænse). Efter afbrudt behandling lå lymfocytaltallet igen på udgangsværdien. Der blev observeret en svag stigning i det absolutte neutrofilantal og eosinofiltal, men kun hos en lille andel af patienterne.

##### Trombocytopeni:

I den centrale sikkerhedsdatabase, der omfattende 3291 patienter, der blev behandlet med Raptiva på tidspunktet for udstedelsen af markedsføringstilladelsen, findes der ni tilfælde (0,3 %) af trombocytopeni med mindre end 52.000 celler pr. µl rapporteret. Fire af disse patienter viste kliniske tegn på trombocytopeni. På basis af tilgængelige målinger af trombocytaltal indtrådte faldet i trombocytaltallet for 5 patienter mellem 8 og 12 uger efter indgift af den første dosis Raptiva, mens det først indtrådte senere hos andre patienter. Hos en patient forekom trombocytopeni 3 uger efter behandlingsstop. I langtidsbehandling på op til 3 år (forsøg ACD2243g) blev en mindre og gradvis aftagen i middeltrombocytaltallet inden for det normale område observeret. I den samme population blev 2 tilfælde af hurtigt indsættende alvorlig trombocytopeni (0,6%) observeret (Se afsnit 4.4).

#### Psoriasis:

Under de første 12 uger i placebokontrollerede undersøgelser var andelen af psoriatiske bivirkninger 3,2 % hos patienter, som blev behandlet med Raptiva, og 1,4 % hos patienter, som fik placebo. Blandt 3291 patienter i den centrale sikkerhedsdatabase fik 39 patienter erythrodermisk eller pustuløs psoriasis (1,2 %). Sytten af disse bivirkninger optrådte efter behandlingsstop mens 22 optrådte under behandlingen. I de tilfælde, hvor bivirkningerne optrådte under behandlingen, forekom de fleste bivirkninger (16/22) hos patienter, der ikke respondere på behandlingen med Raptiva. Tilfælde, der forekom efter behandlingsstop, sås både hos patienter, der ikke responderede samt hos patienter, der responderede på behandlingen med Raptiva.

#### Arthritis / Psoriatisk arthritis:

Under de første 12 uger i placebokontrollerede undersøgelser blev der observeret arthritis og eksacerbation eller opblussen af arthritis hos 1,8 % af de patienter, som blev behandlet med Raptiva, og patienter, som fik placebo. I disse undersøgelser var forekomsten af andre typer arthritis-relaterede bivirkninger den samme hos Raptiva- og placebo-grupperne.

#### Influenza-lignende symptomer:

I store placebokontrollerede kliniske undersøgelser rapporteres ca. 20 % flere influenza-lignende symptomer i Raptiva-gruppen end i placebogruppen, herunder hovedpine, kulderystelser, feber, kvalme og muskelsmerter. Procentdelen af patienter, der rapporterede influenza-lignende symptomer, var størst ved den første injektion og faldt derefter med over 50 % ved den anden injektion. Disse symptomer faldt derefter til en procentdel svarende til den, der blev målt hos placebogruppen. Hovedpine var det hyppigste af de influenza-lignende symptomer. Ingen af bivirkningerne var alvorlige, og mindre end 5 % blev betragtet som svære. Totalt var det mindre end 1 % af patienterne, som afbrød behandlingen pga. akutte influenza-lignende symptomer.

#### Hypersensitivitet og allergiske reaktioner:

I store placebokontrollerede kliniske undersøgelser var den procentdel af patienter, som oplevede en bivirkning, der mindede om hypersensitivitet, herunder urticaria, udslæt og allergiske reaktioner, lidt højere i Raptiva-gruppen (8 %) end i placebogruppen (7 %). (Se afsnit 4.4). Over lang tid (forsøg ACD2243g) øgedes antallet af hypersensitivitetsrelaterede bivirkninger ikke (9,8% i de første 12 uger og minder end 6,65 i forsøgets resterende 12 ugers periode).

#### Forhøjelse af alkalisk fosfatase:

I store placebokontrollerede kliniske undersøgelser udviklede ca. 4,5 % af patienterne vedvarende forhøjet alkalisk fosfatase under Raptiva-behandlingen sammenlignet med 1 % hos placebopatienterne. Alle værdier var mellem 1,5 gange og 3 gange den øvre normalgrænse (ULN) og lå efter afbrudt behandling igen på udgangsværdien.

#### Forhøjelse af ALT:

Ca. 5,7 % af patienterne udviklede forhøjet ALT under Raptiva-behandlingen sammenlignet med 3,5 % i placebogruppen. Alle tilfælde var asymptomatiske, og værdier over 2,5 gange den øvre normalgrænse var ikke hyppigere i Raptiva-gruppen end i placebo-gruppen. Alle værdier faldt til udgangsværdien efter afbrudt behandling.

#### Infektioner:

Andre behandlingsformer, der ændrer T-lymfocytfunktionerne, er blevet associeret med forhøjet risiko for alvorlige infektioner. I placebokontrollerede kliniske forsøg var hyppigheden den samme for patienter, der blev behandlet med Raptiva ca. 27,3 % mod 24,0 % for patienter, der fik placebo. I den målgruppen der blev fulgt i studie IMP24011, var infektionshyppigheden for patienter, der blev behandlet med Raptiva ca. 25,7 % mod 22,3 % for patienter, der blev behandlet med placebo. Vedrørende alvorlige infektioner var den overordnede risiko i både kontrollerede og ukontrollerede forsøg i op til 12 uger 2,8 pr. 100 patientår for patienter, der blev behandlet med Raptiva sammenlignet med 1,4 pr. 100 patientår for patienter, der fik placebo. De hyppigste alvorlige infektioner var lungebetændelse, flegmone, andre ikke definerede infektioner og sepsis. Ved landtidsbehandling var incidensen af alvorlige infektioner 1,8 pr. 100 patientår (Se afsnit 4.4).

JC virusinfektion, som resulterer i Progressiv Multifocal Leukoencephalopati (PML) er rapporteret fra et post-marketing forsøg i en psoriasispatient, som var i behandling med Raptiva (se afsnit 4.4).

### Bivirkningersklasser

#### Godartede, ondartede og uspecificerede svulster (herunder cyster og polyper):

Højere forekomst af maligniteter er blevet forbundet med behandlingsformer, som påvirker immunsystemet. I placebokontrollerede kliniske forsøg svarede den samlede forekomst af malignitet (hvoraf størstedelen var non-melanom hudkræft) for patienter behandlet med Raptiva til den for patienter, som fik placebo. Endvidere var forekomsten af specifikke tumorer blandt Raptiva-patienter på linje med den, der blev observeret i kontrolleret psoriasispopulationer. Der var ikke tegn på øget risiko for særlig malignitet over tid bort set fra non-melanom hudcancer (0,3 vs. 0,9 pr. 100 patientår, henholdsvis korttids- og langtidsbehandling) (Se afsnit 4.4).

#### Inflammatorisk polyradikuloneuropati:

Isolerede tilfælde er blevet observeret i post-marketing undersøgelser (se afsnit 4.4)

## **4.9 Overdosering**

I et klinisk forsøg, hvor forsøgspersoner blev udsat for højere doser efalizumab (op til 10 mg/kg intravenøst), oplevede en forsøgsperson, som modtog en intravenøs dosis på 3 mg/kg, hypertension, kulderystelser og feber på dagen for doseringen af studiemedicinen, hvilket krævede hospitalsindlæggelse. En anden forsøgsperson, som fik en dosis på 10 mg/kg intravenøst, oplevede efter administrationen af efalizumab svære opkastninger ligeledes krævede hospitalsindlæggelse. Begge hændelser fortog sig helt uden følgetilstande. Doser op til 4 mg/kg/uge subkutant i 10 uger er blevet administreret uden toksisk effekt.

Der kendes ingen modgift mod Raptiva, og der findes ingen særlig behandling mod Raptiva-overdosering udover at standse behandlingen og observere patienten. I tilfælde af overdosis anbefales det, at patienten holdes under grundig medicinsk observation, og at den rette symptombehandling påbegyndes straks.

## **5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk gruppe: selektive immunhæmmende stoffer, ATC-kode: L04AA21

#### Virkningsmekanisme

Efalizumab er et rekombinant humaniseret monoklonalt antistof, der binder sig specifikt til CD11a-underenheden af LFA-1 (lymfocyt-funktionsassocieret antigen-1), et leukocyt-celleoverfladeprotein. Ved hjælp af denne mekanisme hæmmer efalizumab binding mellem LFA-1 og ICAM-1, der påvirker T-lymfocytters adhæsion til andre celletyper. LFA-1 findes i aktiverede T-lymfocytter, og ICAM-1 er opreguleret på endoteliale celler og keratinocytter i psoriasis-plaque. Ved at forhindre binding af LFA-1 og ICAM kan efalizumab lindre tegn og symptomer på psoriasis ved at hæmme flere stadier i den immunologiske kaskade.

#### Farmakodynamiske effekter

I undersøgelser, hvor der blev indgivet en initialdosis på 0,7 mg/kg efterfulgt af 11 ugentlige doser på 1,0 mg/kg, reducerede efalizumab ekspressionen af CD11a på cirkulerende T-lymfocytter til ca. 15-30 % af udgangsværdien før første dosis og mættede CD11a til <5 % af udgangsværdien af tilgængelige CD11a-bindingssteder. Den fulde effekt sås 24 til 48 timer efter første dosis og blev opretholdt mellem ugentlige doser. Inden for 5 til 8 uger efter den 12. og sidste dosis efalizumab administreret med 1,0 mg/kg/uge vendte CD11a-niveauerne tilbage til  $\pm 25$  % af udgangsværdierne.

En anden farmakodynamisk markør, forenelig med efalizumabs virkningsmekanisme, var en stigning i det absolutte cirkulerende leukocyttal observeret i løbet af behandlingen med efalizumab. Forhøjede absolutte tal viste sig inden for 24 timer efter første dosis, forblev høje med den ugentlige dosis og vendte tilbage til udgangsværdien efter ophørt behandling. Den største stigning viste sig i det absolutte cirkulerende lymfocytaltal. I kliniske forsøg skete der ca. en fordobling af lymfocytaltallenes middelværdier i forhold til udgangsværdierne hos forsøgspersoner, der fik Raptiva 1,0 mg/kg/uge. Denne stigning omfattede CD4 T-lymfocytter, CD8 T-lymfocytter, B-lymfocytter og naturlige dræberceller (NK-celler), selvom værdierne for NK-celler og CD4-celler steg mindre end for andre celletyper. Ved en dosis på 1,0 mg/kg/uge af subkutan efalizumab faldt lymfocytniveauet igen til omkring 10 % af udgangsværdien 8 uger efter sidste dosis.

#### Klinisk effekt

Effekten af Raptiva i forhold til andre systemiske behandlinger hos patienter med moderat til svær psoriasis er ikke blevet evalueret i undersøgelser, hvor man direkte sammenligner Raptiva med andre systemiske terapier. De seneste resultater af Raptiva mod placebo over 12 ugers behandling, viser en PASI 75 respons på Raptiva på 22% til 39% af patienterne (se tabel 2). På grundlag af de data, der er fremkommet gennem klinisk udvikling (se tabel 1) og langtids erfaring anbefales Raptiva til patienter, som de er defineret i afsnit 4.1.

Manglende effekt i tidligere systemiske terapier defineres med utilstrækkelig respons (PASI < 50 eller PGA mindre end god), eller forværring af sygdommen hos patienter, der var i behandling og som fik en passende dosis af en tilstrækkelig lang varighed, således at respons kunne måles hos mindst 3 af de største systemiske terapier, der var tilgængelig.

Sikkerheden og effekten af Raptiva hos patienter med moderat til svær plaque psoriasis blev vurderet i fem randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier med den anbefalede dosis (n=1742). Der forefindes ingen sammenlignelige data med Raptiva i forhold til andre systemiske psoriasisterapier. Den største studie IMP24011 (n=793) omfattede patienter (n=526), som ikke blev kontrolleret af, kontraindiceret til eller intolerant over for to eller flere systemiske behandlinger bedømt udfra patientens tidligere psoriasisbehandlingsforløb. Det primære slutmål i alle undersøgelser var andelen af patienter med en  $\geq 75$  % forbedring af "Psoriasis Area and Severity Index score" (PASI 75-respons) i forhold til udgangsværdien bedømt en uge efter en 12-ugers behandlingsperiode. Det sekundære slutmål var andelen af forsøgspersoner, som opnåede bedømmelsen "Minimal" eller "Clear" ved lægens overordnede vurdering, den såkaldte Overall Lesion Severity (OLS), andelen af patienter med  $\geq 50$  % forbedring i PASI-scoren (PASI 50-respons) i forhold til udgangsværdien efter 12 ugers behandling, tidsforløbet for forbedring af den gennemsnitlige PASI-procentdel fra udgangsværdien, forbedring af Dermatology Life Quality Index (DLQI) af Psoriasis Symptom Assessment (PSA), lægens overordnede vurdering (PGA) af ændringerne, ændringerne i PASI-tykkelsen og ændringer af det afficerede overfladeareal af kroppen.

I alle fem undersøgelser opnåede patienter, der blev randomiseret til Raptiva-dosisgruppen, statistisk signifikant bedre respons end placebogruppen i forhold til det primære slutmål. De samme resultater blev bekræftet hos patienter, der var uegnet til andre systemiske behandlinger (se tabel 1 nedenfor).

| Tabel 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                |               |                             |                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Primær slutmål: Andel af forsøgspersoner med $\geq 75$ % forbedring af PASI efter 12 ugers behandling (PASI 75)                                                                                                                                                                                        |               |                             |                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |               | Efalizumab <sup>a</sup>     |                               |
| Patientgruppen IMP24011                                                                                                                                                                                                                                                                                | Placebo       | 1.0 mg/kg/uge               | Effekt af behandling [95% CI] |
| Alle patienter                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4%<br>(n=264) | 31%<br>(n=529) <sup>b</sup> | 27%<br>[22%, 32%]             |
| Patienter, som ikke blev kontrolleret af, kontraindiceret til eller intolerant overfor to eller flere systemiske behandlinger *                                                                                                                                                                        | 3%<br>(n=184) | 30%<br>(n=342) <sup>b</sup> | 27%<br>[21%, 32%]             |
| <sup>a</sup> p-værdier, der sammenligner efalizumab med placebo ved hjælp af logistisk regression, hvor baseline PASI score, tidligere behandling af psoriasis og geografisk område indgik som kovariater.<br><sup>b</sup> p<0.001.<br>* Bedømt ud fra patientens tidligere psoriasisbehandlingsforløb |               |                             |                               |

I alle fem studier opnåede patienter, der blev randomiseret til Raptiva-dosisgruppen, statistisk signifikant bedre respons end placebogruppen (PASI 75 respons) (se tabel 3 nedenfor) samt for alle sekundære slutmål for effekt.

| Tabel 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                |                              |                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|
| Primær slutmål: Andel af forsøgspersoner med $\geq 75$ % forbedring af PASI efter 12 ugers behandling (PASI 75)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                              |                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                | Efalizumab <sup>a</sup>      |                                |
| Undersøgelse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Placebo        | 1,0 mg/kg/uge                | Effekt af behandling [95 % CI] |
| ACD2390g *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4 %<br>(n=187) | 27 %<br>(n=369) <sup>b</sup> | 22 %<br>[16 %, 29 %]           |
| ACD2058g                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2 %<br>(n=170) | 39 %<br>(n=162) <sup>b</sup> | 37 %<br>[28 %, 46 %]           |
| ACD2059g *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 5 %<br>(n=122) | 22 %<br>(n=232) <sup>b</sup> | 17 %<br>[9 %, 27 %]            |
| ACD2600g *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3 %<br>(n=236) | 24 %<br>(n=450) <sup>b</sup> | 21 %<br>[15 %, 27 %]           |
| IMP24011 *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4 %<br>(n=264) | 31 %<br>(n=529)              | 27 %<br>22 %, 32 %             |
| <sup>a</sup> IMP24011: p-værdier, der sammenligner efalizumab med placebo ved hjælp af logistisk regression, hvor baseline PASI score, tidligere behandling af psoriasis og geografisk område indgik som kovariater. Andre studier: p-værdier sammenligner hver efalizumab gruppe med placebo ved hjælp af Fishers eksakte test for hver studie.<br><sup>b</sup> p<0,001.<br>* Det efalizumab, som er brugt i undersøgelsen, er et produkt fremstillet af Genentech |                |                              |                                |

Tid til tilbagefald ( $\geq 50$  % tab af forbedring) blev evalueret i forsøg ACD2058g og IMP 24011 for patienter, som var klassificeret som respondenter ( $\geq 75$  % forbedring ifølge PASI) efter 12 ugers behandling. Medianen for tid til tilbagefald i PASI respondenter var fra 58 til 74 dage efter den sidste Raptiva-dosis i den indledende behandlingsperiode. I det klinisk forsøg IMP24011 opnåede ca.

halvdelen (46,8%) af patienterne, som var delvise respondenter (50% til 74% forbedring ved PASI svarende til PGA 'good') efter 12 ugers Raptiva behandling et PASI 75 respons ved uge 24.

Langtidsbehandling:

Data fra forlænget behandling (mere end 12 uger) er indsamlet fra 4311 patienter i ublindede, ukontrollerede forsøg. Mere end 600 patienter er behandlet i mere end 1 år hvoraf 166 patienter behandlet i mere end 2 år og op til 3 år. Ca. halvdelen af patienterne, der var behandlet mere end 1 år, var PASI 75 respondenter (når alle drop-outs blev betragtet som ikke-responderter).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption:

Efter subkutan administration af efalizumab toppede koncentrationerne i plasma efter 1-2 dage. Sammenligninger med data for intravenøs administration indikerede en gennemsnitlig biotilgængelighed på ca. 50 % på det anbefalede dosisniveau på 1,0 mg/kg/uge givet subkutant.

### Fordeling:

Steady state opnåedes i uge 4. Ved et dosisniveau på 1 mg/kg/uge (ved initialdosis på 0,7 mg/kg den første uge), var middelværdien af efalizumabplasma i hele perioden  $1,1 \pm 7,9$  µg/ml. Målinger af fordelingen i det centrale fordelingsrum efter en enkelt intravenøs dosis var 110 ml/kg ved dosis på 0,03 mg/kg og 58 ml/kg ved dosis på 10 mg/kg.

### Biotransformation:

Metabolisme af efalizumab bliver efter systemisk fordeling fulgt af intracellulær nedbrydning som følge af binding til enten celleoverflade CD11a eller via endocytose. De forventede nedbrydningsprodukter er små peptider og individuelle aminosyrer, der elimineres ved glomerulær filtration. Cytochrom P450-enzymet samt konjugationsreaktioner er ikke involveret i metabolismen af efalizumab.

### Elimination:

Efalizumab elimineres ved nonlinear mættende elimination (dosisafhængig). Middelværdien for steady state clearance er 24 ml/kg/dag (5-76 ml/kg/dag) ved 1 mg/kg/uge givet subkutant. Eliminationshalveringstid var ca. 5,5-10,5 dage ved 1 mg/kg/uge givet subkutant.  $T_{end}$  ved steady state er 25 dage (periode: 13-35 dage). Vægt er den mest signifikante variabel, der påvirker clearance af efalizumab.

### Nonlinearitet:

Efalizumab viser dosisafhængig nonlinear farmakokinetik, der kan forklares ved dets mættende, specifikke binding til celleoverflade-receptorerne CD11a. Det viste sig, at den receptor-formidlede clearance af efalizumab var mættet, når plasma-efalizumab-koncentrationerne var højere end 1 µg/ml.

Ved hjælp af farmakokinetiske analyser af populationer blev det konstateret, at vægt påvirkede clearance af efalizumab. Clearance var moderat påvirket af variabler såsom PASI-udgangsværdi, basisværdi for lymfocytal og alder. Køn og etnisk oprindelse havde ingen effekt. Der er ikke foretaget undersøgelser af efalizumabs farmakokinetik hos pædiatriske patienter. Der er ikke foretaget undersøgelser af effekten af nedsat nyre- og leverfunktion i forbindelse med efalizumabs farmakokinetik.

Antistoffer mod efalizumab blev sporet hos kun 6 % af de evaluerede patienter. Hos den begrænsede gruppe blev der ikke observeret nogen forskelle i hverken farmakodynamiske eller farmakokinetiske parametre.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Efalizumab krydsreagerer ikke med CD11a fra andre arter end mennesker og chimpanser. Derfor findes der kun begrænsede non-kliniske sikkerhedsdata for lægemidlet, hvilket ikke kan danne grundlag for en omfattende sikkerhedsvurdering. Der blev observeret hæmmende effekter på de humorale og T-celle-afhængige immunrespons. Hos museunger, der blev behandlet med et antistof, der er analogt med efalizumab, blev der observeret en nedgang i T-celle-afhængig immunitet til de var

mindst 11 uger gamle. Først da de var 25 uger gamle var sygdommen ikke længere signifikant.. Ellers kunne de effekter, der blev observeret i non-kliniske undersøgelser, relateres til efalizumabs farmakologi.

Der blev ikke observeret lymfomer efter 6 måneders behandling med et antistof, der er analogt med efalizumab, i en undersøgelse på over 6 måneder med vilde mus af typen p53 +/-.

Der blev ikke observeret nogen fosterbeskadigende effekt hos mus under organogenese.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**

#### Pulver til opløsning til injektion:

Polysorbat 20

Histidin

Histidinhydrochloridmonohydrat

Saccharose

#### Solvens:

Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år.

Det anbefales, at produktet anvendes straks efter blanding (se ligeledes afsnit 6.4).

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks efter anbrud og blanding. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren selv ansvarlig for opløsningens opbevaringstider og -forhold inden brug, som normal ikke er mere end 24 timer ved 2°C til 8°C, medmindre blanding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Det er bevist, at det blandede produkt er fysisk-kemisk stabilt i 24 timer ved 2°C – 8°C.

### **6.5 Emballage (art og indhold)**

#### Pulver:

Farveløst type I hætteglas med en butyl gummiprop og aluminiumsførsegling med en flip-off-hætte af plastik.

#### Solvens:

Type I glas fyldt injektionssprøjte.

#### Raptiva findes i:

Pakninger med 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 EasyMIX adapter til blanding og 1 kanyler til injektion.

Pakninger med 4 hætteglas med pulver, 4 fyldte injektionssprøjter med solvens, 4 EasyMIX adaptore til blanding og 4 kanyler til injektion.

Pakninger med 12 hætteglas med pulver, 12 fyldte injektionssprøjter med solvens, 12 EasyMIX adaptore til blanding og 12 kanyler til injektion

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Særlige forhold ved bortskaffelse og anden håndtering**

Raptiva er kun til engangsbrug.

Et hætteglas med Raptiva blandes med solvensen før brug. Blandingen af indholdet af engangshætteglasset med 1,3 ml af det leverede vand til injektion giver ca. 1,5 ml opløsning, som indeholder 100 mg pr. 1 ml Raptiva. Den maksimale optrækningsmængde er 125 mg pr. 1,25 ml Raptiva.

Blandingen af opløsningen bør ikke vare i mere end 5 minutter. Den blandede opløsning er en klar, lettere opaliserende, farveløs til svag gul opløsning. Den bør ikke administreres, hvis den indeholder partikler eller ikke er klar.

Detaljeret brugervejledning findes i indlægssedlen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Serono Europe Ltd.  
56 Marsh Wall  
London E14 9TP  
England

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 20. september 2004

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER(E) AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF  
OG INDEHAVER(E) AF  
VIRKSOMHEDSGODKENDELSE(R ) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**A. FREMSTILLER/FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG INDEHAVER(E) AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE(R) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

### **BILAG III**

#### **ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

#### **A. ETIKETTERING**

## **OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE MED 1 HÆTTEGLAS OG 1 FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE**

**ÆSKE MED 4 HÆTTEGLAS OG 4 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER**

**ÆSKE MED 12 HÆTTEGLAS OG 12 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER**

### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Raptiva 100 mg/ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.  
Efalizumab

### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et hætteglas pulver indeholder en optrækningsmængde på 125 mg efalizumab.

### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Polysorbat 20, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat og saccharose.  
Solvens: vand til injektionsvæsker.

### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning.  
1 fyldt injektionssprøjte med 1,3 ml solvens.  
1 EasyMIX adapter til brug ved blanding.  
1 kanyle til brug ved injektion.

4 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning.  
4 fyldte injektionssprøjter med 1,3 ml solvens.  
4 EasyMIX adaptere til brug ved blanding.  
4 kanyler til brug ved injektion.

12 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning.  
12 fyldte injektionssprøjter med 1,3 ml solvens.  
12 EasyMIX adaptere til brug ved blanding.  
12 kanyler til brug ved injektion.

### **5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)**

Subkutan anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

### **6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Anvendes straks efter opløsning.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte med lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Ubrugt opløsning skal kasseres.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Serono Europe Ltd.  
56 Marsh Wall  
London E14 9TP  
England

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/04/291/001

EU/1/04/291/002

EU/1/04/291/003

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE SKRIFT**

raptiva 100 mg/ml

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**RAPTIVA 100 MG/ML HÆTTEGLASETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG INDGIVELSESVej(E)**

Raptiva 100 mg/ml.  
Pulver til injektionsvæske  
Efalizumab  
Subkutan brug

**2. ANVENDELSESMÅDE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

125 mg optrækningsmængde

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**SOLVENSFYLDT INJEKTIONSSPRØJTE ETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG INDGIVELSESVej(E)**

Solvens til brug med Raptiva  
Vand til injektionsvæsker

**2. ANVENDELSMÅDE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1,3 ml i fyldt injektionssprøjte

**6. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**B. INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL

### **Raptiva 100 mg/ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning Efalizumab**

**Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at anvende dette lægemiddel.**

- Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.
- Kontakte Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt, og De bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

**Denne indlægsseddel fortæller:**

1. Hvad Raptiva er, og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at tage Raptiva
3. Hvordan De anvender Raptiva
4. Hvilke mulige bivirkninger Raptiva har
5. Hvordan De opbevarer Raptiva
6. Yderligere oplysninger

#### **1. HVAD RAPTIVA ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL**

Raptiva er systemisk psoriasismedicin. Systemiske lægemidler er lægemidler, der indtages peroralt eller administreres ved hjælp af injektioner og derfor forekommer det i og påvirker hele kroppen.

Raptiva indeholder efalizumab, som fremstilles ved hjælp af bioteknologi. Det laves af genmanipulerede pattedyrsceller. Efalizumab er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, som genkender og binder sig til andre bestemte proteiner i kroppen. Efalizumab nedsætter betændelsesreaktionen i psoriasislæsionerne, hvilket medfører en bedring i det ramte hudområde.

#### **Behandlingsgruppe**

Behandling af voksne patienter med moderat til svær kronisk plaque psoriasis, hvor patienten ikke respondere, har kontraindikationer overfor eller er intolerant overfor andre systemiske behandlinger, herunder ciclosporin, methotrexat og PUVA-terapi. Begrænsningen i indikationen af Raptiva er baseret på seneste data vedrørende virkningen af og begrænset langtidserfaring med Raptiva.

#### **2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE RAPTIVA**

Spørg Deres læge eller apotek til råds, inden De tager nogen form for medicin.

**De bør ikke anvende Raptiva:**

- Hvis De er allergisk (overfølsom) over for efalizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Raptiva.
- Hvis De har eller har haft nogen former for kræft.
- Hvis De har aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infektioner. Symptomer, der kunne tyde på en infektion, er feber, sår, træthed, tandproblemer, alvorlig hoste, som varer længere end 2 uger, smerter i brystet eller hvis De hoster blod eller opspyt op.
- Hvis De har andre for psoriasis end plaque psoriasis (f.eks. andre mere alvorlige former for psoriasis, der er diagnosticeret af Deres læge).
- Hvis Deres læge har diagnosticeret, at De har defekt immunsystem.

Det er vigtigt, at De informerer Deres læge, hvis De har haft nogle af de ovennævnte typer psoriasis.

### **Vær særlig forsigtig med at anvende Raptiva:**

- Hvis De bliver overfølsom eller får allergiske reaktioner, som f.eks. kløe, nældefeber, rødmen eller udslæt, kontakt da øjeblikkeligt Deres læge, eller henvend Dem på nærmeste skadestue.
- De kan måske blive mere modtagelig over for infektioner. Hvis De får en ny infektion, eller hvis De bemærker en ny eller pludselig ændring i tankegang, balance, kræfter, tale, gang eller syn,, kontakt da Deres læge. Han/hun vil afgøre, om behandlingen kræver særlig overvågning, eller om De skal holde op med at anvende Raptiva.
- Hvis De får kræft, mens De anvender Raptiva, kontakt Deres læge, som vil afgøre, om De skal holde op med at bruge Raptiva.
- Hvis De udvikler tegn og symptomer forbundet med anæmi (en reduktion i røde blodceller som kan få huden til at se bleg ud og give følelsen af svaghed eller åndeløshed) imens De er i behandling, kontakt da Deres læge som vil afgøre om det er nødvendigt for Dem at stoppe med at anvende Raptiva.
- Hvis De udvikler nogle af de symptomer, som er forbundet med et faldende antal blodplader, f.eks. hvis De har let til blødning fra tandkødet, får blå mærker eller små røde pletter på huden, kontakt da øjeblikkeligt Deres læge. Han/hun vil afgøre, hvorvidt behandlingen skal overvåges særligt, eller om De skal holde op med at anvende Raptiva.
- Nogle patienter har oplevet reaktioner som f.eks. hovedpine, feber, kvalme og opkastninger to dage efter hver af de første to injektioner. Reaktionerne var hovedsageligt milde til moderate. Hvis De oplever, at nogen af disse reaktioner ikke forsvinder efter den anden injektion, skal De kontakte Deres læge.
- Hvis De afbryder Raptiva behandlingen kan Deres psoriasis kan forværres betydeligt (dette gælder navnlig for patienter, som ikke har gavn af behandlingen). Deres læge vil muligvis vælge at holde Dem under opsyn og give Dem en effektiv behandling.
- Hvis Deres psoriasis forværres, eller De udvikler gigt, skal De kontakte Deres læge. Han/hun vil afgøre, hvorvidt behandlingen skal overvåges særligt, eller om De skal holde op med at anvende Raptiva.
- Hvis De skal have en vaccination (alle typer), spørg da Deres læge. Der er visse typer af vaccinationer, som De ikke må få, mens De anvender Raptiva. Det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med Raptiva 8 uger før en vaccination.
- Hvis De oplever uventede ændringer i Deres vægt, kontakt da Deres læge. Han vil da udregne den korrekte dosis i forhold til Deres nye vægt.

Informér Deres læge, hvis De har svækkelse i nyre- eller leverfunktionen.

### **Anvendelse af anden medicin**

Hvis De anvender eller for nylig har anvendt andre lægemidler, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler.

Spørg Deres læge, hvis De påtænker at blive vaccineret (se "Vær særlig forsigtig med at anvende Raptiva").

Når De anvender Raptiva kan De være mere modtagelig for infektioner (se "Vær særlig forsigtig med at anvende Raptiva"), denne effekt kan forstærkes, hvis De bruger andre former for medicin til behandling af psoriasis, som også gør Dem mere modtagelig overfor infektioner. Spørg Deres læge, hvis De bruger andre former for medicin til behandling af Deres psoriasis.

Raptiva kan anvendes i kombination med kortikosteroider som smøres på huden.

### **Graviditet**

Det vides ikke, om Raptiva kan skade Deres barn, under graviditet, eller hvorvidt midlet kan påvirke Deres evne til at blive gravid. De skal derfor øjeblikkeligt kontakte Deres læge, hvis De er gravid. Hvis De er kvinde i den fødedygtige alder, tilrådes det, at De ikke bliver gravid, og at De bruger tilstrækkelig prævention, mens De anvender Raptiva.

### **Amning**

Efalizumab udskilles muligvis i modermælk. Hvis De ammer, vil Deres læge fortælle Dem, om De skal holde op med at amme eller holde op med at anvende Raptiva, mens De ammer.

### **Bilkørsel og betjening af maskiner**

Anvendelse af Raptiva forventes ikke at påvirke Deres evne til at køre bil eller betjene maskiner.

## **3. HVORDAN DE ANVENDER RAPTIVA**

Raptiva bør altid anvendes i nøje overensstemmelse med Deres læges instruktioner. De bør altid konsultere Deres læge eller apotek, hvis De er usikker.

### **Dosering til voksne (18-64 år) og ældre (≥ 65 år)**

Den normale dosis er en enkelt førstegangsindsprøjtning på 0,7 mg/kg efterfulgt af ugentlige indsprøjtninger på 1,0 mg/kg. Deres læge vil informere Dem om, hvor meget De skal indsprøjte. Behandlingen varer 12 uger. Behandlingen forsættes kun hos patienter, der reagerer på behandlingen. Deres læge vil informere Dem om Deres respons på behandlingen.

### **Anvendelsesmåde og indgivelsesvej**

Raptiva indsprøjtes subkutan lige under huden (subkutan). De må kun foretage én indsprøjtning ad gangen. De kan selv injicere Raptiva eller få andre til det, f.eks. et familiemedlem eller Deres læge. De skal fortsætte med at indsprøjte Raptiva, så længe som Deres læge har givet Dem besked på.

Hætteglasset med pulveret er fremstillet til at blive opløst (blandet) med solvensen.

Hvis De selv indsprøjter Raptiva, læs da nedenstående anvisninger omhyggeligt, og følg dem derefter punkt for punkt:

- Vask Deres hænder. Det er vigtigt, at Deres hænder og de ting, De bruger, er så rene som muligt.
- Tag Raptiva ud af køleskabet og læg alt det, De skal bruge, ud på en ren overflade:
  - et hætteglas med Raptiva-pulveret
  - en fyldt injektionssprøjte med solvens
  - en EasyMIX adapter til blanding
  - to spritservietter
  - en kanyle indsprøjtning i underhuden (subkutan), og
  - en kanyleboks
- Fjern beskyttelseshætten fra Raptiva-hætteglasset og fra den fyldte injektionssprøjte med solvens. Aftør toppen af hætteglasset med en spritserviet.
- Træk forsigtigt ved hjælp af fligen på beskyttelsespapiret tilbage og fjern det, mens De holder på EasyMIX adapteren. Dette vil blottlægge en plastikspids, som De skal bruge til at gennembore gummiproppen på hætteglasset. De må ikke røre ved dette område.
- Placer EasyMIX adapteren ovenpå hætteglasset og pres den ned, således at plastikspidsen gennemborer gummiproppen på hætteglasset.
- Vær sikker på, at EasyMIX adapterens indre del sidder fast på hætteglasset, før De fjerner adapterens ydre del.



- Tag beskyttelseshætten af den forfyldte sprøjte.
- Sæt den forfyldte sprøjte med væsken på EasyMIX adapteren med et let tryk, og drej den med uret til den sidder fast.



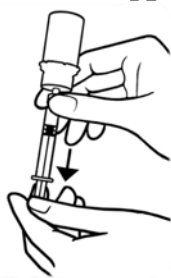
- Tryk langsomt sprøjtenes stempel ned så al væsken injiceres ind i Raptiva hætteglasset.
- Rotér hætteglasset med en blød bevægelse uden at fjerne sprøjten for at opløse medicinen.



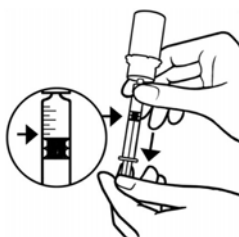
**Ryst ikke hætteglasset** (det kan medføre, at der dannes skum på Raptiva-opløsningen).

Blandingsprocessen tager almindeligvis mindre end 5 minutter. Når pulveret er opløst, skal De kontrollere, at opløsningen ikke indeholder partikler eller har misfarvninger. Den færdige opløsning skal være klar til svag gul og ikke indeholde partikler. Der bør ikke tilsættes andre lægemidler til Raptiva-opløsningen, og Raptiva bør ikke opløses med andre solvenser.

- Vend hætteglasset med bunden op mens sprøjten stadig sidder på. Træk opløsningen tilbage i sprøjten, således at De får mere opløsning end den dosis, De behøver. Der kan være en lille smule skum eller bobler tilbage i hætteglasset. Kontrollér at der ikke findes nogen luftbobler tilbage i sprøjten,
- Bank forsigtigt på flasken, så eventuelle bobler i sprøjten stiger op i toppen af sprøjten nær adapteren.



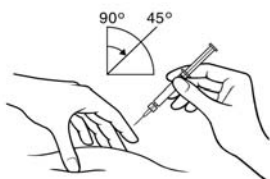
- Tryk forsigtigt på stemplet i sprøjten til De har den rette dosis tilbage i sprøjten. Herved vil eventuelle bobler også forsvinde fra sprøjten til hætteglasset. Hvis De skulle komme til at trykke for meget Raptiva tilbage i hætteglasset, skal De blot trække opløsningen op igen i sprøjten og fortsætte.



- Kontrollér, at De har den rette dosis, og fjern så sprøjten fra EasyMIX adapteren ved at dreje mod uret.

De kan nu sætte en injektionsnål på sprøjten.

- Tag injektionsnålen i dens plastbeholder og skru den forsigtigt på sprøjtespids.
- De er nu klar til at vælge og forberede et injektionssted. Deres læge eller sygeplejerske vil allerede have fortalt Dem, hvor De skal indsprøjte opløsningen. De kan selv indsprøjte opløsningen i bl.a. balderne, låret, maven eller overarmen. Injektionsstedet bør varieres. Aftør det valgte område med en spritserviet. Fjern beskyttelseshætten.
- Indsprøjt opløsningen med det samme på følgende måde: Klem huden sammen og stik hurtigt kanylen ind i en 45 til 90 graders vinkel. Sprøjt opløsningen ind under huden, som De har fået besked på. Sprøjt ikke opløsningen direkte ind i en blodåre. Træk stemplet ganske let tilbage. Hvis der kommer blod ind i injektionssprøjten, er kanylen gået ind i en blodåre. Indsprøjt i så fald ikke opløsningen, træk i stedet kanylen ud og gentag injektionsproceduren. Indsprøjt opløsningen ved at trykke let på stemplet. Tag al den tid, De behøver til at indsprøjte al opløsningen. Træk kanylen ud med det samme, og rens huden med en spritserviet ved hjælp af cirkelrunde bevægelser.



- Smid alle brugte genstande væk: Umiddelbart efter De har indsprøjet opløsningen, skal alle kanyler og tomme glasbeholdere kasseres i en kanyleboks. Eventuel ubrugt opløsning smides væk.

#### **Hvis De anvender mere Raptiva end De bør**

Hvis De har indsprøjet mere Raptiva, end Deres læge har anvist, kontakt da Deres læge eller apotek. Det anbefales, at De holdes under observation for tegn på bivirkninger, og at Deres symptomer behandles øjeblikkeligt.

#### **Hvis De glemmer at anvende Raptiva**

De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis. Kontakt Deres læge, hvis De glemmer at tage flere end to doser Raptiva.

#### **Hvis De holder op med at anvende Raptiva**

Hvis behandlingen med Raptiva afbrydes uden erstatningsbehandling, kan Deres psoriasis forværres betydeligt. (Se "Vær særlig forsigtig med at anvende Raptiva")

Hvis behandlingen med Raptiva genoptages, skal De følge Deres læges vejledning. I forbindelse med at behandlingen med Raptiva genoptages kan det forekomme, at effekten er mindre eller utilstrækkelig i forhold til tidligere behandlingsperioder. Behandlingen skal kun fortsætte hos patienter, der reagerer på behandlingen på en tilfredsstillende måde. Deres læge vil fortælle Dem, hvad De skal gøre, hvis behandlingen er utilstrækkelig eller Deres sygdom forværres. (Se "Vær særlig forsigtig med at anvende Raptiva")

Spørg Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.

## **4. HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER RAPTIVA HAR**

Som alle andre lægemidler kan Raptiva have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger beskrevet i dette afsnit angives ud fra, hvor ofte de forekommer. Følgende klassifikation er benyttet:

- Meget almindelig: Bivirkninger, der kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter;
- Almindelig: Bivirkninger, der kan forekomme hos 1 til 10 ud af 100 patienter;
- Usædvanlig: Bivirkninger, der kan forekomme hos 1 til 10 ud af 1.000 patienter;
- Sjælden: Bivirkninger, der kan forekomme hos 1 til 10 ud af 10.000 patienter;
- Meget sjælden: Bivirkninger, der kan forekomme hos mindre en 1 ud af 10.000 patienter.

Raptiva kan 48 timer efter indsprøjtningen give milde til moderate influenzalignende symptomer, herunder hovedpine, kulderystelser, kvalme, muskelsmerter og lejlighedsvis feber. Disse symptomer er meget almindelige, og vil ofte vise sig efter de to første doser og aftage ved længerevarende brug. Hvis nogle af disse symptomer er alvorlige eller varer ved, bør De kontakte Deres læge. I de kliniske undersøgelser var synlige bivirkninger på og smerte på injektionsstedet ualmindelige.

Kontakt Deres læge eller tag hen på nærmeste skadestue og stop behandlingen med Raptiva omgående, hvis De:

- Oplever alvorlig overfølsomhed eller allergiske reaktioner, som f.eks. anafylaksi. Symptomer på en generel allergisk reaktion er almindelig, og kan f.eks. være kløe, nældefeber, rødmen eller udslæt. Anafylaksi er en alvorlig allergisk reaktion, som kan medføre svimmelhed, opkastninger, lavt blodtryk og åndedrætsbesvær. Søg omgående lægehjælp, idet allergiske reaktioner kan være livstruende.
- Oplever symptomer på lavt antal blodplader, f.eks. hvis Deres tandkød har let til blødning, blå mærker eller små røde pletter på huden. Disse symptomer er ualmindelige.
- Oplever tegn på nervepåvirkning såsom prikken eller begyndende svaghed i ben og arme eller oplever en ny eller pludselig ændring i tankegang, balance, kræfter, tale, gang eller syn.
- Oplever svær hovedpine ledsaget af nakkestivhed. Dette forekommer meget sjældent og som oftest ved behandlingsstart.
- Får stillet diagnosen kræft.
- Udvikler diffust hududslæt eller blistre i munden.

Tal med lægen om Deres generelle helbredstilstand, hvis De oplever en eller flere af de følgende symptomer:

- Rygsmerter, ledsmerter, hovedpine, opkastninger, slaphed, træthed eller udslæt. Disse almindelige bivirkninger kan ikke direkte henføres til Raptiva, men er blevet observeret hos flere patienter efter anvendelse af midlet. Deres læge vil muligvis vælge at undersøge Dem nærmere og bede Dem om at få foretaget nogle blodprøver.
- Feber eller hvis De mistænker, at De har en infektion. Raptiva påvirker immunsystemet, hvilket kan gøre Dem mere modtagelig overfor infektionssygdomme eller gøre gamle infektioner aktive igen. Infektioner er meget almindelige.
- Et tilbagefald eller et stærkt forværret udbrud af psoriasis eller røde, betændte psoriatiske plaques, undertiden med hævede arme eller ben eller betændelse i leddene særligt efter at De har afsluttet behandlingen med Raptiva. Disse bivirkninger er almindelige.
- Åndenød eller anden vedvarende åndedrætsbesvær.
- Tegn på facialisparese oftest i den ene halvdel af ansigtet (som f.eks. lammelse af ansigtsmusklerne og savlen) muligvis forbundet med smerter bag øret. Normalt vil patienter med facialisparese komme sig indenfor få uger uden nogen specifik behandling.

Der kan forekomme ændringer i visse laboratorieprøver: antallet af hvide blodlegemer (herunder leukocytter og lymfocytter) samt værdier for alkalisk fosfatase og ALAT (blodlaboratorieværdier). Disse ændringer, som kan være forbundet med anvendelsen af Raptiva, kan normalt kun opdages ved hjælp af blodprøver.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek herom.

## 5. HVORDAN DE OPBEVARER RAPTIVA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Anvend ikke efter de udløbsdatoen, som er angivet på hætteglassets etiket og pakning efter EXP. Udløbsdatoen referer til den sidste dag i den pågældende måned.

Brud ikke Raptiva hvis De ser, at opløsningen ikke er klar eller indeholder partikler.

For at holde produktet sterilt, skal Raptiva anvendes umiddelbart efter anbrud og blanding.

Medicinen må ikke tilføres spildevand eller husholdningsaffald. Spørg Deres apotek hvad De skal gøre ved medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

## 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

### Hvad Raptiva indeholder

- Det aktive stof er efalizumab, hvert hætteglas indeholder en optrækningsmængde på 125 mg efalizumab.
- De øvrige indholdsstoffer er polysorbat 20, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat og saccharose.
- Hver fyldt injektionssprøjte med solvens indeholder nok vand til injektionsvæsker til at lave opløsningen, der skal indsprøjtes.

### Produktets udseende og pakningsstørrelse

Raptiva består af pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning. Pulveret er i fast form med en hvid til off-white farve, mens solvensen er en farveløs væske. Produktet fås i pakninger med 1 hætteglas pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 EasyMIX adapter til brug ved opløsning og blanding og 1 kanyler til brug ved injektion, i pakninger med 4 hætteglas pulver, 4 fyldte injektionssprøjter med solvens, 4 EasyMIX adaptere til brug ved opløsning og blanding og 4 kanyler til brug ved injektion samt i pakninger med 12 hætteglas pulver, 12 fyldte injektionssprøjter med solvens, 12 EasyMIX adaptere til brug ved opløsning og blanding og 12 kanyler til brug ved injektion. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis i alle lande.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Serono Europe Ltd.  
56 Marsh Wall  
London E14 9TP  
England

### Fremstiller

Merck Serono S.p.A.  
Via Luigi Einaudi 11  
00012 Guidonia Montecelio/Rom  
Italien

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

**België/Belgique/Belgien**

MERCK NV/SA  
Brusselsesteenweg 288  
B-3090 Overijse  
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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**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

**Lietuva**

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

**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 Lublana, 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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt