

ALLEGATO 1

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Raptiva 100 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene una quantità recuperabile di efalizumab pari a 125 mg.
Dalla ricostituzione con il solvente si ottiene una soluzione contenente 100 mg/ml di efalizumab.

Efalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante prodotto da cellule Ovariche di Hamster Cinese (CHO) con tecniche di ingegneria genetica. Efalizumab è un'immunoglobulina IgG1 kappa contenente sequenze della regione costante umana e sequenze della regione complementare murina determinante la catena leggera e pesante.

Eccipienti: polisorbato 20 2,5 mg, istidina 3,55 mg, istidina cloridrato monoidrato 5,70 mg, saccarosio 102,7 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere si presenta come un agglomerato di colore da bianco a biancastro.
Il solvente è un liquido limpido incolore.

Il pH della soluzione ricostituita è 5,9 – 6,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a severa, che non rispondono o per i quali vi è una controindicazione o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche che includono ciclosporina, metotressato e PUVA (vedere paragrafo 5.1 – Efficacia Clinica).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Raptiva deve essere iniziato da un medico specialista in dermatologia.

Somministrare inizialmente una dose singola di 0,7 mg/kg di peso corporeo seguita successivamente da iniezioni settimanali di 1,0 mg/kg di peso corporeo (la massima dose singola non deve superare i 200 mg totali). Il volume da iniettare deve essere calcolato come segue:

Dose	Volume da iniettare per 10 kg di peso corporeo
Dose singola iniziale: 0,7 mg/kg	0,07 ml
Dosi successive: 1 mg/kg	0,1 ml

La durata della terapia è 12 settimane. La terapia può proseguire soltanto nei pazienti che hanno risposto al trattamento (PGA buono o migliorato).

Per una guida all'interruzione del trattamento, vedere paragrafo 4.4.

Bambini e adolescenti (< 18 anni)

L'uso di Raptiva non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

Uso negli anziani (≥ 65 anni)

Nei pazienti anziani il dosaggio e lo schema di somministrazione devono essere gli stessi dei pazienti adulti (vedere anche paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica

Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica.

Raptiva deve essere usato con cautela in questo tipo di pazienti.

Modo di somministrazione

Raptiva va somministrato per via sottocutanea. I siti d'iniezione devono variare seguendo uno schema di rotazione.

Per le istruzioni per l'uso vedere paragrafo 6.6.

Dopo aver ricevuto un adeguato addestramento alla ricostituzione e alla tecnica d'iniezione, i pazienti possono auto-iniettarsi Raptiva qualora il medico lo ritenga appropriato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a efalizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Pazienti con anamnesi positiva per tumori maligni.

Pazienti con tubercolosi attiva ed altre infezioni gravi.

Pazienti che presentano quali uniche o predominanti forme specifiche di psoriasi quella guttata, eritrodermica o pustolosa.

Pazienti con immunodeficienze.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti sul sistema immunitario

a) Infezioni

Raptiva è un immunosoppressore selettivo che altera la funzione dei linfociti T e può influenzare le difese dell'ospite contro le infezioni. Ha la potenzialità di aumentare il rischio o la gravità di infezioni, ad esempio polmonite tubercolare, e riattivare infezioni croniche latenti per esempio infezioni da virus JC.

I pazienti che sviluppano un'infezione durante il trattamento con Raptiva devono essere monitorati e, in rapporto alla gravità dell'infezione, devono interrompere la somministrazione di Raptiva. Raptiva deve essere usato con cautela nei pazienti con storia di infezioni ricorrenti clinicamente significative.

L'uso di Raptiva può essere associato ad un incremento del rischio di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML). Un caso di PML da infezione da virus JC è stato descritto nella sorveglianza post-marketing in un paziente con psoriasi trattato con Raptiva (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati a intervalli regolari al fine di evidenziare qualunque nuovo sintomo o segno oppure peggioramento di sintomi o segni neurologici suggestivi di PML (ad esempio disturbi cognitivi, disturbi visivi, emiparesi, alterazioni dello stato mentale o modifiche comportamentali). In caso di sospetto di PML, occorre sospendere la somministrazione di ulteriori dosi fino a quando non è stata esclusa la PML. Il clinico deve visitare il paziente per verificare se i sintomi sono indicativi di una disfunzione neurologica e, nel caso, se questi sintomi possono essere suggestivi di PML. In caso di dubbio, occorre prendere in considerazione ulteriori valutazioni come la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) preferibilmente con mezzo di contrasto, l'esame del liquor cerebrospinale (LCS) per valutare la presenza di DNA del virus JC e la ripetizione della valutazione neurologica. I pazienti devono inoltre essere avvisati di informare i propri partner o coloro che si prendono cura del loro trattamento poiché questi potrebbero notare la presenza di sintomi dei quali il paziente non è

consapevole. Se un paziente sviluppa la PML il trattamento con Raptiva deve essere interrotto definitivamente.

b) Vaccinazioni

Sono disponibili dati limitati sugli effetti della vaccinazione. Neo-vaccinazioni somministrate durante il trattamento con Raptiva possono indurre livelli di anticorpi più bassi di quelli osservati nei soggetti non trattati, ma il significato clinico di ciò non è noto. Durante la terapia con Raptiva, ai pazienti non devono essere somministrati vaccini da batteri o virus vivi e vivi attenuati. Il trattamento con Raptiva deve essere sospeso 8 settimane prima della vaccinazione, e può essere ripreso 2 settimane dopo la stessa (vedere paragrafo 4.5).

c) Tumori maligni e alterazioni linfoproliferative

Non è ancora noto se Raptiva possa aumentare o meno il rischio di alterazioni linfoproliferative o altri tumori maligni in pazienti affetti da psoriasi. La somministrazione di Raptiva deve essere interrotta nel caso in cui il paziente sviluppi un tumore maligno nel corso del trattamento (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Raptiva non è stato studiato in combinazione con medicinali antipsoriasici sistemici immunosoppressivi. Pertanto, non sono raccomandate terapie combinate con questi prodotti (vedere paragrafo 4.5).

Anemia emolitica immuno-mediata

Nella sorveglianza post-marketing, sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica grave durante il trattamento con Raptiva. In queste circostanze Raptiva deve essere interrotto.

Trombocitopenia

Durante il trattamento con Raptiva può verificarsi trombocitopenia che può essere associata a segni clinici quali ecchimosi, ematoma spontaneo o sanguinamento del tessuto mucocutaneo. Se si manifestano tali eventi, si deve interrompere tempestivamente la somministrazione di efalizumab, si deve eseguire una conta piastrinica e si deve istituire immediatamente un appropriato trattamento sintomatico (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda di eseguire la conta delle piastrine, sia all'inizio della terapia che periodicamente, durante il trattamento con Raptiva. Si raccomanda di effettuare tali valutazioni più frequentemente all'inizio della terapia (ad es. mensilmente), per poi diminuirne la frequenza nel corso della terapia (ad es. ogni 3 mesi).

Poliradiculoneuropatia infiammatoria

Casi di poliradiculoneuropatia infiammatoria sono stati osservati durante la sorveglianza post-marketing in pazienti che hanno assunto Raptiva (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sono guariti dopo l'interruzione di Raptiva. Pertanto il trattamento con Raptiva deve essere interrotto in caso di diagnosi di poliradiculoneuropatia infiammatoria.

Ipersensibilità e reazioni allergiche

Come tutti i prodotti ricombinanti, Raptiva è potenzialmente immunogenico. Di conseguenza, in caso di insorgenza di fenomeni di ipersensibilità grave o reazioni allergiche, il trattamento con Raptiva deve essere interrotto immediatamente ed iniziata una terapia appropriata (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Artrite

Casi di artrite sono stati osservati durante il trattamento o dopo l'interruzione di Raptiva. Si raccomanda di interrompere Raptiva se casi di artrite si osservano durante il trattamento.

Psoriasi

Durante il trattamento con Raptiva, sono stati riscontrati casi di esacerbazione della psoriasi, inclusi i sottotipi pustolosa, eritrodermica e guttata (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, si raccomanda di interrompere il trattamento con Raptiva.

L'interruzione del trattamento può causare la ricorrenza o l'esacerbazione della psoriasi a placche, nonché delle forme di psoriasi eritrodermica e pustolosa, specialmente nei pazienti che non rispondono al trattamento. Le riduzioni graduali della dose o della frequenza non sembrano essere di beneficio.

Interruzione

I pazienti che interrompono il trattamento con Raptiva devono essere tenuti sotto stretta osservazione. Nel caso di ricorrenza o esacerbazione della patologia, così come nei pazienti che interrompono Raptiva e sono *non-responder*, il medico deve istituire il trattamento della psoriasi più appropriato, in base alle necessità.

Nel caso sia indicata la ripresa del trattamento con Raptiva devono essere seguite le stesse istruzioni fornite in “Posologia e Modo di somministrazione”. La ripresa del trattamento può essere associata ad una risposta inferiore o inadeguata a Raptiva rispetto ai periodi di trattamento precedenti. La terapia può essere continuata soltanto nei pazienti che rispondono adeguatamente al trattamento.

Speciali popolazioni di pazienti

Non sono state osservate differenze in termini di sicurezza o efficacia tra pazienti anziani (≥ 65 anni) e pazienti più giovani. Poiché si osserva una più elevata incidenza di infezioni nella popolazione di pazienti anziani in generale, deve essere usata cautela nel trattamento di pazienti in questa fascia di età.

Raptiva non è stato studiato in pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica e deve pertanto essere usato con cautela in tali pazienti. Vedere paragrafo 4.8 per gli effetti sulla funzionalità epatica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali sulle interazioni tra Raptiva e altri farmaci.

Sono disponibili dati limitati sugli effetti della vaccinazione in pazienti che ricevono Raptiva. In uno studio di 66 pazienti con psoriasi a placche moderata, è stata valutata la risposta immune durante e dopo il trattamento con Raptiva. In seguito alla vaccinazione di richiamo con il tossoide tetanico (antigene di richiamo), la capacità di aumentare la risposta immune al tossoide tetanico è stata mantenuta in quei pazienti sottoposti al trattamento con Raptiva. Dopo 35 giorni di trattamento con Raptiva, la proporzione di soggetti trattati con efalizumab con test cutaneo di reazione alla *Candida* positivo era significativamente ridotta rispetto al gruppo trattato con placebo. La risposta anticorpale ad un neo-antigene sperimentale ($\emptyset$ X174) è stata ridotta durante la terapia con Raptiva, ma iniziava a normalizzarsi 6 settimane dopo l'interruzione della terapia con Raptiva e senza dimostrazione di induzione di tolleranza. Un vaccino pneumococcico somministrato 6 settimane dopo l'interruzione con Raptiva dava risultati normali. Neo-vaccinazioni somministrate durante il trattamento con Raptiva possono indurre livelli di anticorpi più bassi che nei soggetti non trattati, ma il significato clinico di ciò non è conosciuto. Ai pazienti non devono essere somministrati vaccini, da batteri o virus vivi e vivi attenuati durante il trattamento con Raptiva (vedere paragrafo 4.4.)

Sulla base del meccanismo d'azione di efalizumab, i suoi effetti sul sistema immunitario possono essere potenziati da farmaci immunosoppressivi sistemici comunemente utilizzati per il trattamento della psoriasi (vedere paragrafo 4.4).

Raptiva è stato utilizzato in associazione con corticosteroidi topici in pazienti affetti da psoriasi senza mostrare né effetti sfavorevoli né alcun significativo effetto benefico della terapia combinata rispetto alla monoterapia con efalizumab.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

In generale, è noto che le immunoglobuline attraversano la barriera placentare. Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di efalizumab in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali indicano una compromissione della funzione immunitaria della prole (vedere paragrafo 5.3). Le donne in gravidanza non devono essere trattate con Raptiva.

Le donne in età fertile devono adottare appropriate misure contraccettive durante il trattamento.

Allattamento

Non è stata studiata l'escrezione di efalizumab nel latte materno, ci si aspetta tuttavia che le immunoglobuline siano escluse nel latte materno. Inoltre, è stata dimostrata l'escrezione di un anticorpo analogo a efalizumab nel latte di topi. Le donne non devono allattare durante il trattamento con Raptiva.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In base al meccanismo d'azione farmacologico di efalizumab, non ci si aspetta che l'uso di Raptiva possa influire sulla capacità del paziente di guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse da farmaci (*Adverse Drug Reactions* - ADR) sintomatiche, più frequentemente osservate durante la terapia con Raptiva, sono state sintomi simil-influenzali acuti, di severità da lieve a moderata e dose-correlati, quali mal di testa, febbre, brividi, nausea e mialgia. In ampi studi clinici controllati con placebo, queste reazioni sono state osservate in circa il 41% dei pazienti trattati con Raptiva e nel 24% dei pazienti trattati con placebo, nell'arco di 12 settimane di trattamento. Dopo l'inizio della terapia, queste reazioni sono state generalmente meno frequenti e si sono verificate in percentuali analoghe a quelle osservate nel gruppo del placebo dalla terza iniezione settimanale in poi. Anticorpi contro efalizumab sono stati rilevati soltanto nel 6% dei pazienti. In questo esiguo numero di pazienti non sono state riscontrate differenze in termini di farmacocinetica, farmacodinamica, eventi avversi clinicamente significativi o efficacia clinica.

Gli eventi avversi (Preferred Terms) nella popolazione globale clinicamente studiata con Raptiva sono di seguito elencati in ordine di frequenza di insorgenza e secondo la base dati MedDRA di classificazione organo-sistemica. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non noto
Infezioni ed infestazioni						Meningite asettica* Infezioni gravi* Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva causata da una infezione da virus JC *
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucocitosi e linfocitosi		Trombocitopenia			Anemia emolitica immuno mediata*
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni di ipersensibilità				
Patologie del sistema nervoso			Paralisi facciale (paralisi di Bell)			Poliradiculoneuropatia infiammatoria*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						Polmonite interstiziale*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Psoriasi	Orticaria			Eritema multiforme*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Artrite/Artrite psoriasica (esacerbazione/eritema)				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sintomi simil-influenzali incluso febbre, mal di testa, brividi, nausea e mialgia	Dolore alla schiena, astenia	Reazioni nel sito dell'iniezione			
Esami diagnostici		Aumento della fosfatasi alcalina Aumento dell'ALT				

*Eventi identificati durante la sorveglianza post-marketing.

Il profilo di sicurezza nella popolazione target, come definita nel paragrafo 4.1, è simile al profilo di sicurezza nella popolazione complessivamente trattata durante lo sviluppo clinico di Raptiva come sopra descritto.

Informazioni Aggiuntive

Esposizione a lungo termine

L'analisi condotta sull'uso a lungo termine di Raptiva, su di una coorte di 339 pazienti affetti da psoriasi da moderata a severa trattati con 1mg/kg/settimana, di cui 166 pazienti trattati per più di 2 anni e fino a 3 anni, non ha mostrato differenze significative nella frequenza di eventi avversi rispetto alle 12 settimane di esposizione a Raptiva.

Leucocitosi e linfocitosi:

Nell'ambito di ampi studi clinici controllati con placebo e nel lungo termine, una percentuale compresa tra il 40 e il 50% dei pazienti ha sviluppato una linfocitosi asintomatica prolungata, durante la terapia con Raptiva. Tutti i valori erano compresi tra le 2,5 e le 3,5 volte il limite superiore dei valori normali ULN (Upper Limit of Normal). La conta dei linfociti è ritornata al valore basale dopo l'interruzione della terapia. In una percentuale molto piccola di pazienti è stato osservato un lieve aumento della conta assoluta dei neutrofili e della conta degli eosinofili.

Trombocitopenia:

Nel database combinato di sicurezza relativo a 3291 pazienti trattati con Raptiva, al momento dell'approvazione, sono stati rilevati nove episodi (0,3%) di trombocitopenia che hanno riportato meno di 52.000 cellule per μ l. Quattro di questi pazienti hanno manifestato segni clinici di trombocitopenia. In base ai valori disponibili di conta piastrinica, la diminuzione delle piastrine si era manifestata in 5 pazienti tra l'8^a e la 12^a settimana dopo la prima dose di Raptiva, manifestandosi più tardi negli altri pazienti. In un paziente la trombocitopenia si è manifestata 3 settimane dopo l'interruzione del trattamento. Durante il trattamento a lungo termine fino ad un periodo di 3 anni, è stata osservata una limitata e graduale diminuzione della conta piastrinica entro il normale range.

Nella stessa popolazione sono stati osservati due casi di trombocitopenia grave (0,6%) di rapida comparsa (vedere paragrafo 4.4).

Psoriasi:

Nelle prime 12 settimane di trattamento negli studi controllati con placebo, il tasso di eventi avversi di psoriasi è stato del 3,2% nei pazienti trattati con Raptiva e dell'1,4% nei pazienti trattati con placebo. Fra i 3291 pazienti presenti nel database combinato di sicurezza, 39 hanno presentato una psoriasi eritrodermica o pustolosa (1,2%). Diciassette di questi eventi si sono verificati dopo la sospensione del Raptiva, mentre 22 sono comparsi in corso di trattamento. La maggior parte degli eventi che si sono osservati durante il trattamento (16/22) si è manifestata nei pazienti che non rispondevano al Raptiva. I casi avvenuti successivamente all'interruzione del trattamento sono stati riscontrati sia nei pazienti che rispondevano che in quelli non rispondenti alla terapia con Raptiva.

Artrite /Artrite psoriasica:

Nelle prime 12 settimane di trattamento negli studi controllati con placebo, sono state osservate, nell'1,8% di pazienti trattati con Raptiva e di quelli trattati con placebo, artrite ed esacerbazione o riacutizzazione dell'artrite. In questi studi, l'incidenza di altri tipi di eventi avversi artrite-correlati erano simili tra i gruppi del Raptiva e del placebo.

Sintomi simil-influenzali:

In ampi studi clinici controllati con placebo, circa il 20% dei pazienti in più rispetto al gruppo placebo ha riportato sintomi simil-influenzali incluso mal di testa, brividi, febbre, nausea e mialgia. La percentuale di pazienti che hanno riportato sintomi simil-influenzali è stata maggiore dopo la prima iniezione e si è ridotta di oltre il 50% con la seconda. Tali sintomi si sono successivamente ridotti a una percentuale simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Il mal di testa è stato il sintomo simil-influenzale più frequente. Nessuno di tali eventi è stato considerato come grave e meno del 5% come severo. In generale, meno dell'1% dei pazienti ha interrotto la terapia a causa di sintomi simil-influenzali.

Ipersensibilità e disordini allergici:

In ampi studi clinici controllati con placebo, la percentuale dei pazienti che hanno manifestato eventi avversi riconducibili a ipersensibilità, quali orticaria, rash e reazioni allergiche, è stata lievemente superiore nel gruppo Raptiva (8%) rispetto a quello del placebo (7%) (vedere paragrafo 4.4). Durante il trattamento a lungo termine, non si è riscontrato aumento di eventi avversi correlati all'ipersensibilità.

Aumento della fosfatasi alcalina:

In ampi studi clinici controllati con placebo, circa il 4,5% dei pazienti ha sviluppato durante la terapia con Raptiva un aumento prolungato della fosfatasi alcalina rispetto all'1% riscontrato nei pazienti trattati con placebo. Tutti i valori erano compresi tra 1,5 e 3 volte il limite superiore dei valori normali (ULN) e sono tornati ai livelli basali dopo l'interruzione della terapia.

Aumento dell'ALT:

Durante la terapia con Raptiva, circa il 5,7% dei pazienti ha sviluppato un aumento dei livelli di ALT rispetto al 3,5% dei soggetti trattati con placebo. Tutti gli eventi sono stati asintomatici e i valori superiori a 2,5 volte l'ULN non erano più frequenti nel gruppo del Raptiva rispetto a quello del placebo. Tutti i valori sono tornati ai livelli basali con l'interruzione della terapia.

Infezioni:

Altre terapie che alterano la funzione dei linfociti T sono state associate a un aumento del rischio di sviluppare infezioni gravi. In studi clinici controllati con placebo, la percentuale di infezioni riscontrata nei pazienti trattati con Raptiva è stata di circa il 27,3% rispetto al 24% di quelli trattati con placebo. Nella popolazione oggetto dell'indicazione arruolata nello studio IMP24011, il tasso di infezioni riscontrato nei pazienti trattati con Raptiva è stato di circa il 25,7% rispetto al 22,3% dei pazienti trattati con placebo.

Per quanto riguarda le infezioni gravi, il tasso di incidenza complessivo sia negli studi controllati che non controllati fino a 12 settimane è stato di 2,8 per 100 anni-paziente per i soggetti trattati con

Raptiva e di 1,4 per 100 anni-paziente per quelli trattati con placebo. Le infezioni gravi più frequenti sono state polmonite, cellulite, infezioni non altrimenti specificate e sepsi. Durante il trattamento a lungo termine, l'incidenza di infezioni gravi è stata di 1,8 per 100 anni-paziente (vedere paragrafo 4.4).

Un caso di PML da infezione da virus JC è stato riportato nella sorveglianza post-marketing in un paziente con psoriasi trattato con Raptiva (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse per classe

Neoplasie benigne e maligne:

Un più elevato tasso di tumori maligni è stato associato a terapie che influiscono sul sistema immunitario. In studi clinici controllati con placebo, il tasso di incidenza complessivo di tumore maligno (la maggior parte dei quali rappresentata da tumori cutanei diversi dal melanoma) è stato simile nei pazienti trattati con Raptiva e in quelli trattati con placebo. Inoltre, l'incidenza di tumori specifici nei pazienti in trattamento con Raptiva si è dimostrata in linea con quella osservata nelle popolazioni psoriasiche di controllo.

Non c'è stata evidenza di un aumento del rischio di un particolare tumore maligno durante il periodo ad eccezione di tumore cutaneo diverso dal melanoma (0,3 vs 0,9 per 100 anni-paziente, rispettivamente nel breve e lungo trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Poliradiculoneuropatia infiammatoria:

Sono stati osservati casi isolati durante la sorveglianza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

In uno studio clinico in cui i soggetti sono stati esposti a dosi più elevate di efalizumab (fino a 10 mg/kg per via endovenosa), un soggetto trattato con 3 mg/kg per via endovenosa ha manifestato ipertensione, brividi e febbre nel giorno di somministrazione del farmaco, tali da richiedere il ricovero ospedaliero. Un altro soggetto, a seguito del trattamento con una dose di 10 mg/kg di efalizumab per via endovenosa, ha accusato vomito grave tale da richiedere anch'esso il ricovero ospedaliero. Entrambi gli eventi si sono completamente risolti senza conseguenze. La somministrazione di dosi fino a 4 mg/kg/settimana, per via sottocutanea per un periodo di 10 settimane, non ha provocato effetti tossici.

In caso di sovradosaggio di Raptiva, non sono noti antidoti o trattamenti specifici se non la sospensione del trattamento e l'osservazione del paziente. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare sotto stretto controllo medico il paziente ed iniziare immediatamente un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva, codice ATC: L04AA21

Meccanismo d'azione

Efalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante che si lega specificatamente alla subunità CD11a dell'LFA-1 (Lymphocyte Function-associated Antigen-1), una proteina di adesione della superficie delle cellule leucocitarie.

Attraverso tale meccanismo, efalizumab inibisce il legame tra LFA-1 e ICAM-1 interferendo con l'adesione dei linfociti T ad altri tipi di cellule. LFA-1 è presente sui linfociti T attivati e ICAM-1 è sovra-espresso nelle cellule endoteliali e nei cheratinociti delle placche psoriasiche. Impedendo il

legame LFA-1/ICAM, l'efalizumab può alleviare i segni e i sintomi della psoriasi mediante l'inibizione di diverse fasi della cascata immunologica.

Effetti farmacodinamici

Negli studi in cui è stata utilizzata una dose iniziale di 0,7 mg/kg, seguita da 11 dosi settimanali di 1,0 mg/kg, efalizumab ha ridotto in misura massima l'espressione di CD11a sui linfociti T circolanti a circa il 15-30% dei valori basali precedenti la somministrazione, e ha saturato CD11a fino a un valore <5% dei siti di legame di CD11a disponibili al basale. Il massimo effetto è stato osservato tra le 24 e le 48 ore dopo la prima dose e si è mantenuto tale tra una somministrazione settimanale e l'altra. I livelli di CD11a sono rientrati in un range di $\pm 25\%$ dei valori di base, nelle 5-8 settimane successive alla somministrazione della 12^a ed ultima dose di 1,0 mg/kg/settimana di efalizumab.

Un altro marker farmacodinamico legato al meccanismo d'azione di efalizumab, è stato l'incremento delle conte assolute dei leucociti circolanti osservato durante il trattamento con il farmaco. Gli incrementi delle conte assolute si sono manifestati entro 24 ore dalla somministrazione della prima dose, si sono mantenuti elevati con le somministrazioni settimanali, ritornando al basale dopo la sospensione del trattamento. Il massimo incremento si è verificato nella conta assoluta dei linfociti circolanti. Negli studi clinici, le conte leucocitarie medie dei soggetti che hanno ricevuto 1,0 mg/kg/settimana di Raptiva sono approssimativamente raddoppiate rispetto al basale. L'incremento ha compreso linfociti T CD4, linfociti T CD8, linfociti B e cellule natural killer (NK), sebbene le cellule NK e le cellule CD4 abbiano mostrato un aumento più contenuto rispetto ad altri tipi di cellule. Alla dose di 1,0 mg/kg/settimana di efalizumab, somministrato per via sottocutanea, i livelli dei linfociti sono tornati entro il 10% del basale nelle 8 settimane successive all'ultimo trattamento.

Efficacia clinica

L'efficacia di Raptiva verso altre terapie sistemiche in pazienti affetti da psoriasi da moderata a severa non è stata valutata in studi di confronto diretto. I risultati attualmente disponibili su Raptiva verso placebo nel corso delle 12 settimane di trattamento con differente popolazione indicano una risposta PASI 75 a Raptiva dal 22% al 39% dei pazienti (vedere Tabella 2). Sulla base dei dati generati nel corso dello sviluppo clinico (vedere Tabella 1) ed una esperienza a lungo termine, l'uso di Raptiva è raccomandato nei pazienti definiti al paragrafo 4.1.

Si definisce mancata risposta a precedenti terapie sistemiche una risposta insufficiente (PASI < 50 oppure PGA inferiore a buono) oppure un peggioramento della patologia durante il trattamento nei pazienti nei quali sia stata utilizzata una dose adeguata per un periodo sufficiente di tempo da permettere la valutazione della risposta almeno a ciascuna delle 3 maggiori terapie sistemiche disponibili.

La sicurezza e l'efficacia di Raptiva in pazienti affetti da psoriasi a placche da moderata a severa, sono state dimostrate in cinque studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati alla dose raccomandata (n=1742). Non vi sono dati comparativi sul Raptiva verso altre terapie sistemiche per la psoriasi. Lo studio più ampio IMP24011 (n=793) ha incluso pazienti (n=526) i quali non erano controllati da – oppure che presentavano controindicazioni a – oppure erano intolleranti a – due o più terapie sistemiche, valutati in base all'anamnesi dei pazienti relativa ai precedenti trattamenti per la psoriasi. In tutti gli studi, l'obiettivo primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti con un miglioramento $\geq 75\%$ del punteggio PASI - Psoriasis Area and Severity Index (una risposta PASI 75) rispetto al basale, misurato la settimana successiva ad un ciclo di trattamento di 12 settimane. Gli obiettivi secondari comprendevano: la percentuale di soggetti che avevano raggiunto un punteggio di "lesioni minime" o "scomparsa delle lesioni" su una valutazione globale statica da parte del medico, l'Overall Lesion Severity (OLS), la proporzione di pazienti con un miglioramento $\geq 50\%$ del punteggio PASI (una risposta PASI 50) rispetto al basale dopo 12 settimane di trattamento, il tempo impiegato per raggiungere il miglioramento percentuale medio del PASI rispetto al basale, il miglioramento mostrato nel Dermatology Life Quality Index (DLQI), nel Psoriasis Symptom Assessment (PSA), nella valutazione globale del Physician's Global Assessment (PGA), la variazione della componente "spessore" del PASI e la modifica dell'area della superficie corporea interessata.

In tutti e cinque gli studi, i pazienti randomizzati al gruppo trattato con Raptiva hanno conseguito nell'obiettivo primario, delle risposte migliori statisticamente significative rispetto al placebo. Gli stessi risultati sono stati confermati in pazienti non idonei ad altre terapie sistemiche (vedere Tabella 1 sottostante).

Tabella 1 Obiettivo primario: Percentuale di soggetti con miglioramento $\geq 75\%$ nell'indice PASI dopo 12 settimane di trattamento (PASI 75)			
		Efalizumab ^a	
Popolazione di pazienti IMP24011	Placebo	1,0 mg/kg/settimana	Effetto del trattamento [95% CI]
Tutti i pazienti	4% (n=264)	31% (n=529) ^b	27% [22%; 32%]
Pazienti non controllati da o che presentano controindicazioni o sono intolleranti a due o più terapie sistemiche*	3% (n=184)	30% (n=342) ^b	27% [21%; 32%]
^a i valori p hanno posto a confronto efalizumab e il placebo utilizzando una regressione logistica che includeva come covariate: il punteggio PASI basale, il precedente trattamento per la psoriasi e la regione geografica di provenienza. ^b p<0,001. * valutati in base all'anamnesi dei pazienti relativa ai trattamenti per la psoriasi.			

In tutti e cinque gli studi, i pazienti randomizzati al gruppo trattato con Raptiva hanno raggiunto sia nell'obiettivo primario (risposta PASI 75) che in tutti gli obiettivi secondari di efficacia (vedere Tabella 2 sottostante), delle risposte migliori statisticamente significative rispetto al placebo.

Tabella 2 Obiettivo primario: Percentuale di soggetti con miglioramento $\geq 75\%$ dell'indice PASI dopo 12 settimane di trattamento (PASI 75)			
		Efalizumab ^a	
Studio	Placebo	1,0 mg/kg/sett	Effetto del trattamento [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: i valori p hanno confrontato efalizumab con placebo utilizzando la regressione logistica che ha incluso come covariate il valore basale del PASI, il trattamento precedente per la psoriasi e la regione geografica. Altri studi: i valori p hanno confrontato ciascun gruppo trattato con efalizumab con il placebo utilizzando il test esatto di Fisher all'interno di ciascun studio. ^b p<0,001. * efalizumab utilizzato in questo studio è prodotto da Genentech			

Il tempo di ricaduta ($\geq 50\%$ perdita del miglioramento) è stato valutato nello studio ACD2058g e IMP 24011 per i pazienti che sono stati classificati come rispondenti alla terapia (*responder* - miglioramento $\geq 75\%$ del PASI) dopo 12 settimane di trattamento. Il valore della mediana del tempo di ricaduta tra i pazienti PASI *responder* era compreso tra 58 e 74 giorni dopo l'ultima somministrazione di Raptiva, nel periodo iniziale di trattamento. Nello studio IMP 24011, approssimativamente metà dei pazienti (46,8%) che sono stati *responder* parziali (miglioramento in termini di PASI dal 50% al 74%, equivalente a PGA buono) dopo 12 settimane di trattamento con Raptiva ottenevano una risposta in termine di PASI 75 alla settimana 24.

Trattamento a lungo termine

Sono stati ottenuti dati su 4311 pazienti trattati per un periodo prolungato (più di 12 settimane) in studi aperti non controllati. Oltre 600 pazienti sono stati trattati per più di 1 anno compresi 166 pazienti trattati per più di 2 anni e fino a 3 anni. Approssimativamente metà dei pazienti trattati per più di 1 anno avevano raggiunto un PASI 75 (quando tutti i i pazienti che hanno abbandonato lo studio sono stati considerati come *non-responder*).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

A seguito della somministrazione sottocutanea di efalizumab, i picchi di concentrazione plasmatica sono raggiunti dopo 1-2 giorni. Un confronto con i dati relativi alla somministrazione per via endovenosa ha indicato una biodisponibilità media di circa il 50% alla dose raccomandata di 1,0 mg/kg/settimana per via sottocutanea.

Distribuzione:

Lo stato stazionario è stato raggiunto alla 4^a settimana. Alla dose di 1 mg/kg/settimana (con una dose iniziale di 0,7 mg/kg la prima settimana), i valori plasmatici medi di efalizumab sono stati di $11,1 \pm 7,9$ µg/ml. I valori del volume di distribuzione del comparto centrale, dopo singola somministrazione endovenosa, sono state di 110 ml/kg alla dose di 0,03 mg/kg e di 58 ml/kg alla dose di 10 mg/kg.

Biotrasformazione:

Il metabolismo di efalizumab avviene attraverso un processo di internalizzazione, seguito da degradazione intracellulare come conseguenza del legame con CD11a sulla superficie della cellula, o per endocitosi. I prodotti di degradazione attesi sono piccoli peptidi e singoli aminoacidi che vengono eliminati mediante filtrazione glomerulare. Gli enzimi del citocromo P450 così come le reazioni di coniugazione, non sono coinvolte nel metabolismo di efalizumab.

Eliminazione:

Efalizumab viene eliminato mediante un processo saturabile non lineare (dose dipendente). La clearance media allo stato stazionario è di 24 ml/kg/giorno (range compreso tra 5 e 76 ml/kg/giorno) alla dose di 1 mg/kg/ settimana per via sottocutanea.

L'emivita di eliminazione alla dose di 1 mg/kg/ settimana somministrato per via sottocutanea, è stata di circa 5,5-10,5 giorni. Il T_{end} allo stato stazionario è di 25 giorni (range di 13-35 giorni). Il peso corporeo rappresenta la covariata più significativa che influisce sulla clearance dell'efalizumab.

Non-linearità:

Efalizumab mostra caratteristiche di farmacocinetica non lineari dose-dipendenti che possono essere spiegate attraverso il suo legame specifico saturabile ai recettori cellulari di superficie CD11a. Apparentemente, la clearance di efalizumab mediata dai recettori raggiunge la saturazione a concentrazioni plasmatiche di efalizumab superiori a 1 µg/ml.

L'analisi della popolazione su cui sono stati condotti gli studi di farmacocinetica, ha mostrato che il peso corporeo influisce sulla clearance di efalizumab. Covariate quali il valore basale del PASI, la conta linfocitaria al basale e l'età, hanno avuto effetti modesti sulla clearance; il sesso e l'origine etnica non hanno avuto alcun effetto. La farmacocinetica dell'efalizumab non è stata studiata nei

pazienti pediatrici. Non è stato studiato l'effetto dell'alterazione della funzionalità renale o epatica sulla farmacocinetica di efalizumab.

Anticorpi all'efalizumab sono stati rilevati soltanto nel 6% dei pazienti valutati. In questo esiguo numero di pazienti non sono state osservate differenze nei parametri farmacodinamici o farmacocinetici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Efalizumab non mostra reazioni crociate con CD11a di specie diverse da quelle umana e scimpanzè. Pertanto i dati pre-clinici di sicurezza convenzionali con il medicinale sono limitati e non consentono una valutazione sulla sicurezza globale.

Effetti inibitori sono stati osservati sulle risposte immunitarie dipendenti dalle cellule T e umorali.

Nei topi neonati trattati con un anticorpo analogo a efalizumab, si è osservata una diminuzione dell'immunità dipendente dalle cellule T fino ad almeno 11 settimane di età. Soltanto a 25 settimane di età questa diminuzione ha perso la significatività.

Per il resto, gli effetti osservati nell'ambito di studi non-clinici possono essere correlati alla farmacologia dell'efalizumab.

In uno studio di 6 mesi condotto su topi Wild Type p53+/+, non sono stati osservati linfomi dopo 6 mesi di trattamento con un anticorpo analogo a efalizumab.

Non sono stati osservati effetti teratogeni nei topi in fase di organogenesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere per soluzione iniettabile:

Polisorbato 20

Istidina

Istidina cloridrato monoidrato

Saccarosio

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere utilizzato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Si raccomanda l'uso immediato del prodotto dopo la ricostituzione (vedere anche paragrafo 6.4).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la prima apertura e la ricostituzione. Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima dell'uso che di norma non devono superare le 24 ore a una temperatura di 2 - 8°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in

condizioni asettiche controllate e validate. La stabilità fisico-chimica del prodotto ricostituito è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura di 2 - 8°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere:

Flaconcino in vetro incolore di tipo I con tappo di gomma butilica, chiusura con sigillo in alluminio e tappo di plastica tipo flip-off.

Solvente:

Siringa pre-riempita in vetro di tipo I.

Raptiva è disponibile nelle seguenti confezioni:

1 flaconcino di polvere, 1 siringa pre-riempita di solvente, 1 adattatore EasyMIX per la ricostituzione e 1 ago per l'iniezione.

4 flaconcini di polvere, 4 siringhe pre-riempite di solvente, 4 adattatori EasyMIX per la ricostituzione e 4 aghi per l'iniezione.

12 flaconcini di polvere, 12 siringhe pre-riempite di solvente, 12 adattatori EasyMIX per la ricostituzione e 12 aghi per l'iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Raptiva è solo per uso singolo.

Un flaconcino di Raptiva deve essere ricostituito con il solvente prima dell'uso. La ricostituzione del flaconcino monouso con 1,3 ml dell'acqua per preparazioni iniettabili determina approssimativamente 1,5 ml di soluzione per rilasciare 100 mg di Raptiva per 1 ml di soluzione. La dose massima estraibile è di 125 mg per 1,25 ml di Raptiva.

La soluzione deve ricostituirsi in non più di 5 minuti. La soluzione ricostituita appare come una soluzione da limpida a leggermente opalescente, che varia da incolore a giallo pallido, e non deve essere somministrata se contiene particelle o se non è limpida.

Istruzioni dettagliate per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londra E14 9TP
Regno Unito

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/291/001

EU/1/04/291/002

EU/1/04/291/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 settembre 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO
E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**A PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE
DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO
DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: riassunto della caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

CONFEZIONE DA 1 FLACONCINO E UNA SIRINGA PRE-RIEMPITA

CONFEZIONE DA 4 FLACONCINI E 4 SIRINGHE PRE-RIEMPITE

CONFEZIONE DA 12 FLACONCINI E 12 SIRINGHE PRE-RIEMPITE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Raptiva 100 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Efalizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene una quantità recuperabile di efalizumab pari a 125 mg.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polisorbato 20, istidina, istidina idrocloridrato monoidrato e saccarosio.
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.
1 siringa pre-riempita di 1,3 ml di solvente.
1 adattatore EasyMIX per la ricostituzione 1 ago per l'iniezione.

4 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile.
4 siringhe pre-riempite di 1,3 ml di solvente.
4 adattatori EasyMIX per la ricostituzione
4 aghi per l'iniezione.

12 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile.
12 siringhe pre-riempite di 1,3 ml di solvente.
12 adattatori EasyMIX per la ricostituzione
12 aghi per l'iniezione.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Usare immediatamente dopo la ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Eliminare qualsiasi soluzione non utilizzata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londra E14 9TP
Regno Unito

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

raptiva 100 mg/ml

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

RAPTIVA 100 mg/ml ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Raptiva 100 mg/ml
Polvere per soluzione iniettabile
Efalizumab
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA

Recuperabili 125 mg

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA SIRINGA PRE-RIEMPITA DI SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente da usare con Raptiva.
Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1,3 ml per siringa pre-riempita

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Raptiva 100 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile Efalizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Raptiva e a che cosa serve
2. Prima di usare Raptiva
3. Come usare Raptiva
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Raptiva
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È RAPTIVA E A CHE COSA SERVE

Raptiva è un farmaco sistemico per il trattamento della psoriasi. Le terapie sistemiche sono farmaci assunti per via orale o somministrati per iniezione e pertanto si distribuiscono ed esplicano la loro attività in tutto il corpo.

Raptiva è un farmaco biotecnologico contenente efalizumab. Viene prodotto da cellule di mammifero mediante tecniche di ingegneria genetica. Efalizumab è un anticorpo monoclonale. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e legano altre proteine specifiche del corpo umano. Efalizumab riduce l'infiammazione delle lesioni psoriasiche inducendo un miglioramento delle aree affette della pelle.

Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a severa, che non rispondono o per i quali vi è una controindicazione o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche che includono ciclosporina, metotressato e PUVA.

Questa restrizione all'indicazione di Raptiva è basata sui dati di efficacia attualmente disponibili e sulla limitata esperienza con Raptiva a lungo termine.

2. PRIMA DI USARE RAPTIVA

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Non usi Raptiva:

- in caso di allergia (ipersensibilità) a efalizumab o ad uno degli eccipienti di Raptiva;
- se ha oppure ha avuto qualsiasi forma di cancro;
- se affetto da tubercolosi attiva o altre infezioni gravi. I sintomi che possono indicare un'infezione in atto sono: febbre, ferite, stanchezza, problemi dentali, una brutta tosse che persiste per oltre due settimane, dolore al petto, tosse con sangue o muco;
- se presenta altre forme di psoriasi oltre quella a placche (ovvero altre forme più severe di psoriasi diagnosticate dal medico);
- se le è stato diagnosticato un'alterazione del sistema immunitario.

E' importante informare il medico se ha sofferto o soffre di quanto sopra riportato.

Quando usa Raptiva, faccia particolare attenzione:

- se presenta fenomeni di ipersensibilità o reazioni allergiche, quali prurito diffuso su tutto il corpo, orticaria, arrossamento o rash cutaneo, contatti immediatamente il medico o si rechi al pronto soccorso;
- può contrarre più facilmente infezioni. Se contrae una nuova infezione oppure nota un nuovo o improvviso cambiamento nel pensiero, nell'equilibrio, nella forza, nella parola, nel modo di camminare o nella vista, contatti il medico che considererà la possibilità di tenerla sotto controllo durante trattamento con Raptiva o la necessità di interromperlo;
- se durante la terapia sviluppa un cancro, lo comunichi al medico che stabilirà se è necessario o meno interrompere l'uso di Raptiva;
- se si manifestano segni o sintomi associati ad anemia (una riduzione dei globuli rossi che può determinare pallore cutaneo e causare debolezza o affanno) durante la terapia, lo comunichi al medico che stabilirà se è necessario o meno interrompere l'uso di Raptiva;
- se si manifestano segni o sintomi associati ad una diminuzione delle piastrine circolanti, quali facile sanguinamento delle gengive, comparsa di lividi o piccole macchie rosse sulla pelle, contatti immediatamente il medico che considererà la possibilità di tenerla sotto controllo durante il trattamento con Raptiva o la necessità di interromperlo;
- alcuni pazienti hanno manifestato, entro due giorni da ciascuna delle prime due iniezioni, reazioni quali mal di testa, febbre, nausea o vomito. Queste reazioni sono state di grado da lieve a moderato. Nel caso in cui notasse che queste reazioni non spariscono dopo la seconda iniezione, contatti il medico;
- nel sospendere Raptiva (e questo riguarda soprattutto i pazienti che non rispondono al trattamento), la psoriasi da cui è affetto può peggiorare in modo significativo. Il medico può considerare la possibilità di tenerla sotto controllo e somministrarle una terapia efficace;
- se manifesta un peggioramento della psoriasi o sviluppa artrite, contatti il medico che considererà la possibilità di tenerla sotto controllo durante trattamento con Raptiva o la necessità di interromperlo;
- consulti il medico nel caso in cui abbia intenzione di sottoporsi ad una vaccinazione. Nel corso del trattamento con Raptiva, non devono essere somministrati alcune tipologie di vaccini. Può essere necessario interrompere il trattamento con Raptiva 8 settimane prima di una vaccinazione;
- consulti il medico, se il suo peso corporeo cambia inaspettatamente. Egli calcolerà il corretto dosaggio in base al suo nuovo peso corporeo.

Informi il medico se presenta una compromissione della funzionalità renale o del fegato.

Uso di Raptiva con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Consulti il medico nel caso in cui abbia intenzione di sottoporsi ad una vaccinazione (vedere "Quando usa Raptiva, faccia attenzione soprattutto").

Durante il trattamento con Raptiva potrebbe risultare più vulnerabile alle infezioni (vedere "Quando usa Raptiva, faccia attenzione soprattutto"). Questo effetto potrebbe risultare potenziato da altri farmaci che sono utilizzati per il trattamento della psoriasi e che a loro volta rendono più suscettibili alle infezioni. Consulti il medico se sta assumendo altri medicinali per trattare la psoriasi.

Raptiva può essere usato in combinazione con corticosteroidi topici.

Gravidanza

Non è noto se Raptiva possa essere dannoso per il suo bambino, in caso di gravidanza, o se il farmaco possa influire sulla capacità di concepimento. Pertanto consulti immediatamente il medico in caso di gravidanza.

Se è una donna in età fertile, le sarà sconsigliata la gravidanza e dovrà adottare opportune misure contraccettive durante il trattamento con Raptiva.

Allattamento

E' possibile che efalizumab sia escreto nel latte materno. Se sta allattando, il medico le dirà se sospendere l'allattamento al seno o interrompere il trattamento con Raptiva.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si ritiene che l'uso di Raptiva interferisca con la sua capacità di guidare o usare macchinari.

3. COME USARE RAPTIVA

Prenda sempre Raptiva seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Dosaggio per adulti (18-64 anni) e anziani (≥ 65 anni)

La dose abituale è di un'iniezione singola iniziale di 0,7 mg/kg di peso corporeo seguita da iniezioni settimanali di 1,0 mg/kg di peso corporeo. Il medico le indicherà la quantità che deve iniettare. La durata della terapia è 12 settimane. La terapia può proseguire soltanto nei pazienti che hanno risposto al trattamento; il medico discuterà con lei l'entità della risposta al trattamento.

Modo e via di somministrazione

Raptiva va somministrato per via sottocutanea (sotto la pelle). Ciascun flaconcino è esclusivamente per uso singolo. L'iniezione può essere autosomministrata o effettuata da un'altra persona, per esempio un familiare o il medico. Raptiva deve essere somministrato per tutto il periodo di tempo indicato dal medico.

Il flaconcino di polvere è destinato alla ricostituzione (miscelato) con il solvente.

In caso di autosomministrazione di Raptiva, legga attentamente le seguenti istruzioni e le segua passo dopo passo.

- Lavarsi le mani. È importante assicurarsi che le mani e gli oggetti che lei utilizza siano il più possibile puliti.
- Togliere Raptiva dal frigorifero e disporre tutto l'occorrente su di una superficie pulita:
 - un flaconcino contenente la polvere,
 - una siringa preriempita contenente il solvente,
 - un adattatore EasyMIX per la ricostituzione,
 - due batuffoli di cotone imbevuti di alcool,
 - un ago per l'iniezione sottocutanea,
 - un contenitore per i rifiuti taglienti.
- Rimuovere il cappuccio protettivo dal flaconcino di Raptiva e dalla siringa preriempita di solvente. Pulire la parte superiore del flaconcino con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool.
- Tenendo l'adattatore EasyMIX dalla copertura esterna, tirare accuratamente la linguetta per rimuovere la pellicola protettiva. A questo punto apparirà un'estremità appuntita di plastica per perforare il flaconcino. Non toccare quest'area.
- Tenendo l'adattatore EasyMIX dalla copertura esterna, collocarlo sopra la fiala, poi premere in modo che l'estremità appuntita di plastica perfori il tappo di gomma del flaconcino.
- Assicurarsi che l'adattatore EasyMIX sia fissato saldamente al flaconcino prima di rimuovere la copertura esterna.



- Togliere il cappuccio protettivo dell'ago della siringa pre-riempita.
- Fissare la siringa preriempita contenente il solvente all' adattatore EasyMIX premendo e ruotando.

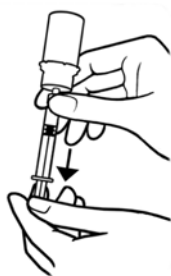


- Premere molto lentamente sul pistone della siringa per iniettare tutto il solvente dentro il flaconcino di Raptiva.
- Senza rimuovere la siringa, ruotare delicatamente il flaconcino per dissolvere il medicinale nel solvente

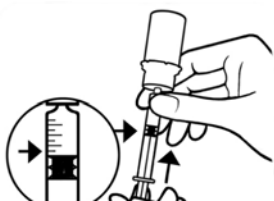


Non agitare (l'agitazione provoca la formazione di schiuma nella soluzione di Raptiva). Di solito per la dissoluzione sono necessari meno di 5 minuti. Una volta dissolta la polvere, controllare la soluzione ottenuta per escludere la presenza di particelle e segni visibili di alterazione del colore. La soluzione ricostituita deve apparire da incolore a giallo pallido e priva di particelle. Non aggiungere altri medicinali alla soluzione contenente Raptiva e non ricostituire Raptiva con altri solventi.

- Capovolgere il flaconcino, con la siringa ancora attaccata. Aspirare lentamente la soluzione nella siringa, prelevandola dal flaconcino in quantità superiore alla dose da somministrare. Nel flaconcino possono rimanere schiuma o bolle. Con la siringa ancora attaccata al flaconcino, verificare che nella siringa non siano presenti bolle d'aria.
- Picchiettare gentilmente la siringa finché tutta l'aria non si sarà raccolta in alto nella siringa.



- Spingere lentamente il pistone fino alla dose esatta da somministrare. In questo modo anche le bolle d'aria saranno espulse dalla siringa al flaconcino. Se si espelle troppo Raptiva nel flaconcino, ripetere semplicemente il procedimento e poi continuare.



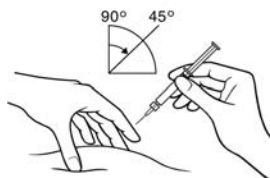
- Controllare di avere la dose esatta, rimuovere poi la siringa dall'adattatore EasyMIX ruotandola e tirandola.

E' ora possibile inserire l'ago per l'iniezione.

- Prendere l'ago per l'iniezione e, con il tappo protettivo ancora inserito, avvitarlo con molta attenzione sulla punta della siringa.

Si è ora pronti a selezionare e preparare la sede di iniezione: il medico o l'infermiere devono averla già informata sulla sede di iniezione. I siti d'iniezione per l'autosomministrazione sono: natiche, coscia, addome o parte superiore del braccio. L'iniezione deve essere effettuata a rotazione nelle sedi prescelte.

- Pulire l'area prescelta con un batuffolo di cotone imbevuto d'alcool. Rimuovere il tappo dall'ago per l'iniezione.
- Iniettare immediatamente la soluzione come segue: tenere fermamente la pelle fra le dita e inserire l'ago con un angolo tra i 45° e i 90° con un movimento tipo freccia. Iniettare sotto la cute, come le è stato mostrato. Non iniettare direttamente in vena. Tirare indietro molto delicatamente il pistone. Se nella siringa compare del sangue significa che l'ago è penetrato in un vaso sanguigno. Non iniettare ma estrarre l'ago e ripetere la procedura d'iniezione. Iniettare la soluzione premendo lentamente il pistone della siringa. Prendere tutto il tempo necessario per iniettare tutta la soluzione. Togliere immediatamente l'ago e pulire il sito d'iniezione con un batuffolo imbevuto d'alcool, operando un movimento circolare.



- Eliminazione degli oggetti usati: una volta effettuata l'iniezione, gettare immediatamente tutti gli aghi e i contenitori di vetro vuoti nell'apposito contenitore. Deve essere eliminata qualsiasi soluzione non utilizzata.

Se prende più Raptiva di quanto deve:

Se ha iniettato più Raptiva di quanto prescritto dal medico, informi il medico o il farmacista. In presenza di qualsiasi segno o sintomo di effetti indesiderati si raccomanda di sottoporsi a controlli e di ricorrere immediatamente ad un adeguato trattamento sintomatico.

Se dimentica di prendere Raptiva:

Non prenda una dose doppia per compensare eventuali dimenticanze.

Se dovesse dimenticare di prendere 2 o più dosi di Raptiva, contatti il medico.

Se interrompe il trattamento con Raptiva:

Se dovesse sospendere il trattamento con Raptiva in assenza di una terapia sostitutiva, la psoriasi da cui è affetto può peggiorare in modo significativo (vedere "Quando usa Raptiva, faccia attenzione soprattutto").

In caso di ripresa del trattamento con Raptiva devono essere seguite le istruzioni fornite dal medico. La ripresa del trattamento può essere associata ad una risposta inferiore o inadeguata a Raptiva rispetto

ai periodi di trattamento precedenti. La terapia deve essere continuata soltanto quando si osserva una risposta adeguata. Il medico la informerà su cosa fare in caso di risposta insufficiente al trattamento o si osserva un peggioramento della malattia (vedere anche “Quando usa Raptiva, faccia attenzione soprattutto”).

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Raptiva può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino

Gli effetti indesiderati sono menzionati in questo paragrafo, in base alla stima della frequenza con la quale possono verificarsi. A tal fine è stata utilizzata la seguente classificazione:

- molto comune: effetti indesiderati che possono manifestarsi in 1 paziente su 10;
- comune: effetti indesiderati che possono manifestarsi da 1 a 10 pazienti su 100;
- non comune: effetti indesiderati che possono manifestarsi da 1 a 10 pazienti su 1.000;
- raro: effetti indesiderati che possono manifestarsi da 1 a 10 pazienti su 10.000;
- molto raro: effetti indesiderati che possono manifestarsi in meno di 1 paziente su 10.000.

Raptiva può indurre sintomi simil-influenzali da lievi a moderati come, mal di testa, brividi, nausea, dolori muscolari e occasionalmente febbre, entro 48 ore dall'iniezione di Raptiva. Questi sintomi sono molto comuni e si manifestano più frequentemente dopo la somministrazione delle prime due dosi e diminuiscono con l'uso continuato. Deve contattare il medico se questi sintomi sono gravi o persistenti. Negli studi clinici, effetti indesiderati visibili e dolore al sito d'iniezione, sono stati non comuni.

Informi il medico o si rechi al pronto soccorso e sospenda immediatamente l'uso di Raptiva se:

- nota una ipersensibilità grave o reazioni allergiche come l'anafilassi. I sintomi di una reazione allergica sono comuni e in genere includono prurito diffuso su tutto il corpo, orticaria, rossore o rash cutaneo. L'anafilassi è una reazione allergica più grave che può includere vertigini, vomito, ipotensione e difficoltà respiratoria. È necessario un immediato trattamento d'urgenza in quanto le reazioni allergiche gravi possono potenzialmente porre in pericolo di vita;
- nota sintomi associati ad un basso valore nella conta delle piastrine, come facile sanguinamento delle gengive, comparsa di lividi o piccole macchie rosse sulla pelle. Questi sintomi sono non comuni;
- nota disturbi a carico del sistema nervoso come formicolii o iniziale debolezza degli arti oppure un nuovo o improvviso cambiamento nel pensiero, nell'equilibrio, nella forza, nella parola, nel modi di camminare o nella vista;
- nota grave cefalea accompagnata da rigidità nucale. Ciò può verificarsi raramente in particolare all'inizio del trattamento;
- le è stato diagnosticato un cancro;
- compare una eruzione cutanea generalizzata o lesioni vescicolari all'interno del cavo orale.

Informi il medico e parli con lui delle sue condizioni generali di salute se nota la comparsa di:

- mal di schiena, dolore alle articolazioni, cefalea, vomito, debolezza, affaticamento, o rash cutaneo. Questi effetti indesiderati comuni, non sono attribuiti con sicurezza a Raptiva, ma sono stati osservati durante il suo utilizzo. Il medico può volerla visitare più spesso e chiederle di sottoporsi a controlli ematici;
- febbre o se pensa di avere sviluppato un'infezione. Raptiva agisce sul sistema immunitario, il che può potenzialmente aumentare il rischio di contrarre malattie infettive o di recidivare vecchie infezioni. Le infezioni sono molto comuni;
- ricaduta o riacutizzazione o forte peggioramento della psoriasi o di placche rosse psoriasiche infiammate, con a volte gonfiore delle braccia o delle gambe oppure infiammazione delle

articolazioni, specialmente a seguito dell'interruzione della terapia con Raptiva. Questi effetti indesiderati sono comuni;

- insufficienza respiratoria o qualsiasi difficoltà respiratoria persistente;
- segni di paralisi facciale solitamente da un lato del viso (per esempio debolezza dei muscoli facciali e perdita di saliva / liquidi da un angolo della bocca) generalmente preceduto da dolore nella zona auricolare. Generalmente i pazienti guariscono in poche settimane senza alcun trattamento specifico.

Alcuni esami di laboratorio possono mostrare delle alterazioni: come per esempio il numero dei globuli bianchi o rossi, (incluso leucociti e linfociti), così come il valore della fosfatasi alcalina e dell'ALT (valori ematici di laboratorio). Queste alterazioni, che possono essere associate all'uso di Raptiva, sono di norma rilevate soltanto sottoponendosi regolarmente ad analisi del sangue.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE RAPTIVA

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

Non utilizzare Raptiva dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non utilizzare se la soluzione non è limpida o contiene particelle.

Per mantenere la sterilità, Raptiva deve essere utilizzato immediatamente dopo la prima apertura e la ricostituzione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Raptiva

- Il principio attivo è efalizumab, ciascun flaconcino contiene una dose somministrabile di 125 mg di efalizumab.
- Gli eccipienti sono: polisorbato 20, istidina, istidina cloridrato monoidrato e saccarosio.
- Ogni siringa preriempita di solvente contiene il quantitativo di acqua per preparazioni iniettabili necessario a preparare la soluzione iniettabile.

Descrizione dell'aspetto di Raptiva e contenuto della confezione

Raptiva si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile. La polvere è un agglomerato di colore da bianco a biancastro e il solvente è un liquido incolore. Il prodotto è fornito nella confezione da 1 flaconcino di polvere, 1 siringa preriempita di solvente, 1 adattatore EasyMIX per la ricostituzione, 1 ago da iniezione, in confezione da 4 flaconcini di polvere, 4 siringhe preriempite di solvente, 4 adattatori EasyMIX per la ricostituzione, 4 aghi da iniezione e in confezione da 12 flaconcini di polvere, 12 siringhe preriempite di solvente, 12 adattatori EasyMIX per la ricostituzione e 12 aghi da iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano disponibili in tutti i paesi.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londra E14 9TP
Regno Unito

Produttore responsabile per il rilascio dei lotti:

Merck Serono S.p.A.
Via Luigi Einaudi 11
00012 Guidonia Montecelio/Roma
Italia

Per ulteriori informazioni su Raptiva, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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-1115 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol.s.r.o.
Zděbradská 72
CZ-251 01 Říčany- Jazlovce
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, Κτήριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +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

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 Lubiana, 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

Latvija

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

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Medicinale non più autorizzato