

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Raptiva 100 mg/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține o cantitate utilizabilă de efalizumab de 125 mg.

După reconstituirea cu solvent, rezultă o soluție care conține efalizumab cu concentrație de 100 mg/ml.

Efalizumabul este un anticorp monoclonal umanizat produs prin inginerie genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc (COH). Efalizumabul este o imunoglobulină IgG1 kappa, care conține regiuni cu secvențe umane constante de aminoacizi și lanțuri ușoare și grele de șoarece care determină regiuni cu secvențe complementare de aminoacizi.

Excipienți: polisorbit 20 2,5 mg, histidină 3,55 mg, clorhidrat de histidină monohidrat 5,70 mg, zahăr 102,7 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulberea este de culoare albă până la crem.
Solventul este un lichid limpede, incolor.

pH-ul soluției reconstituite este 5,9 – 6,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis moderat până la sever, cronic, în plăci, care nu au prezentat răspuns clinic adecvat sau prezintă contraindicație sau intoleranță la administrarea altor tratamente sistemice incluzând ciclosporină, metotrexat și PUVA (vezi pct. 5.1 – Eficacitate clinică).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Raptiva trebuie început de către un medic specializat în dermatologie.

Inițial se administrează o doză unică de 0,7 mg/kg apoi săptămânal se administrează injectabil o doză de 1,0 mg/kg (doza unică maximă nu trebuie să depășească 200 mg). Volumul de soluție care trebuie injectată se calculează după cum urmează:

Doză	Volumul de soluție care trebuie injectată/10 kg
Doză unică inițială: 0,7 mg/kg	0,07 ml
Dozele următoare: 1 mg/kg	0,1 ml

Durata tratamentului este de 12 săptămâni. Tratamentul poate fi continuat doar la pacienții care răspund la tratament (rezultate bune sau mai bune ale evaluării medicale globale). Pentru recomandările de întrerupere a tratamentului, vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți (< 18 ani)

Nu se recomandă utilizarea Raptiva la copii sub 18 ani datorită absenței datelor privind siguranța și eficacitatea administrării acesteia.

Utilizarea la vârstnici (≥ 65 ani)

Dozele și schema de administrare la vârstnici trebuie să fie aceleași ca în cazul administrării la adulți (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică. Raptiva trebuie utilizată cu precauție la aceste grupuri de pacienți.

Mod de administrare

Raptiva se administrează injectabil subcutanat. Locurile de injectare trebuie alternate. Pentru instrucțiuni de utilizare vezi pct. 6.6.

După instruirea adecvată asupra modului de reconstituire a soluției și tehnicii de injectare, pacienții își pot autoadministra Raptiva dacă medicul acestora consideră că și le-au însușit corect.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la efalizumab sau la oricare dintre excipienți.

Pacienți cu antecedente de tumori maligne.

Pacienți cu tuberculoză activă sau alte infecții severe.

Pacienți cu forme specifice de psoriazis cum sunt psoriazisul papular, eritrodermic sau pustular ca formă unică sau predominantă de psoriazis.

Pacienți cu imunodeficiențe.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte asupra sistemului imun

a) Infecții

Raptiva este un imunosupresor selectiv care modifică funcția limfocitelor T și poate afecta mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor. Raptiva prezintă potențial de a crește riscul de apariție sau severitatea infecțiilor, cum este pneumonia tuberculoasă, și de a reactiva infecțiile cronice, latente, de exemplu infecția cu virusul JC.

Pacienții la care apar infecții în timpul tratamentului cu Raptiva trebuie monitorizați și, în funcție de severitatea infecției, tratamentul cu Raptiva trebuie întrerupt. Raptiva trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de infecții recurente semnificative clinic.

Utilizarea de Raptiva poate fi asociată cu creșterea riscului de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). Un caz de infecție cu virus JC ce a determinat LMP a fost raportat în perioada de supraveghere de după punerea pe piață la un pacient cu psoriazis ce a primit Raptiva (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați la intervale regulate de timp, în vederea identificării oricărui semn sau simptome neurologice, noi sau agravate, care ar putea fi sugestive pentru apariția LMP (cum ar fi afectarea cognitivă, tulburări de vedere, hemipareză, alterarea stării mentale sau schimbări de comportament). Dacă se suspectează LMP, administrarea ulterioară trebuie întreruptă până la excluderea LMP. Medicul clinician trebuie să evalueze pacientul pentru a stabili dacă simptomele indică o disfuncție neurologică și, în caz afirmativ, dacă aceste simptome sunt posibil sugestive pentru LMP. Dacă există orice dubiu, trebuie efectuate evaluări suplimentare incluzând imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) de preferat cu substanță de contrast, testarea lichidului cefalorahidian (LCR) pentru identificarea AND-ului viral al JC și repetarea evaluărilor neurologice. De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să-și informeze partenerii de viață sau pe cei care îi îngrijesc de tratamentul pe care îl urmează, deoarece ei pot observa simptome de care pacienții nu sunt conștienți. Dacă un pacient dezvoltă LMP, administrarea de Raptiva trebuie definitiv întreruptă.

b) Vaccinări

Sunt disponibile puține informații privind efectele vaccinării. Primovaccinarea efectuată în timpul tratamentului cu Raptiva poate determina apariția unor concentrații mai mici de anticorpi decât cele observate la pacienții netratați, dar semnificația clinică a acestui fapt nu este cunoscută. Pacienților nu trebuie să li se administreze vaccinuri cu microorganisme vii sau vii atenuate în timpul tratamentului cu Raptiva. Tratamentul cu Raptiva trebuie întrerupt cu 8 săptămâni înainte de vaccinare și poate fi reluat la 2 săptămâni după vaccinare (vezi pct. 4.5).

c) Tumori maligne și tulburări limfoproliferative

Până în prezent, nu se cunoaște dacă Raptiva poate crește sau nu riscul de apariție a tulburărilor limfoproliferative sau a altor tumori maligne, la pacienții cu psoriazis. Tratamentul cu Raptiva trebuie întrerupt dacă este diagnosticată apariția unei tumori maligne la pacientul aflat în tratament (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Nu s-a studiat administrarea Raptiva în asociere cu medicamentele antipsoriazice imunosupresoare cu activitate sistemică. De aceea, tratamentele cu asocieri ale acestor medicamente nu sunt recomandate (vezi pct. 4.5).

Anemie hemolitică mediată imun

În cadrul procesului de supraveghere după punerea pe piață a medicamentului s-au raportat cazuri izolate de anemie hemolitică severă în timpul tratamentului cu Raptiva. În astfel de circumstanțe, tratamentul cu Raptiva trebuie întrerupt.

Trombocitopenie

Trombocitopenia poate să apară în timpul tratamentului cu Raptiva și poate fi însoțită de semne clinice cum sunt echimozele, hematoamele spontane sau sângerarea spontană de la nivelul țesuturilor cutaneo-mucoase. Dacă apar aceste manifestări, trebuie întreruptă imediat administrarea de efalizumab, trebuie efectuată o numărare a trombocitelor și trebuie instituit imediat tratamentul simptomatic adecvat (vezi pct. 4.8). Se recomandă efectuarea numărării trombocitelor înaintea începerii tratamentului și periodic în timpul tratamentului cu Raptiva. Se recomandă ca evaluările să fie mai frecvente la începutul tratamentului (de exemplu lunar), frecvența acestora putând să scadă în cazul continuării tratamentului (de exemplu la intervale de 3 luni).

Poliradiculoneuropatie inflamatorie

După punerea pe piață a medicamentului, la pacienții tratați cu Raptiva s-au observat cazuri de poliradiculoneuropatie inflamatorie (vezi pct. 4.8). Pacienții s-au vindecat după întreruperea tratamentului cu Raptiva, de aceea administrarea Raptiva trebuie întreruptă după confirmarea diagnosticului de poliradiculoneuropatie inflamatorie.

Hipersensibilitate și reacții alergice

Ca în cazul utilizării oricărui medicament recombinant, Raptiva are potențial imunogen. De aceea, în cazul apariției oricărei reacții severe de hipersensibilitate sau alergice, trebuie întreruptă imediat administrarea Raptiva și trebuie început tratamentul adecvat (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Artrită

În timpul tratamentului cu Raptiva sau după întreruperea tratamentului, s-au observat cazuri de artrită. Dacă apar cazuri de artrită în timpul tratamentului, se recomandă întreruperea administrării de Raptiva.

Psoriazis

În timpul tratamentului cu Raptiva s-au observat cazuri de exacerbare a psoriazisului, incluzând formele pustulare, eritrodermice și papulare (vezi pct. 4.8). În astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului cu Raptiva.

Întreruperea tratamentului poate determina recurența sau exacerbarea psoriazisului în plăci, incluzând psoriazisul eritrodermic sau pustular, în special la pacienții care nu răspund la tratament. Reducerea treptată a dozei sau a frecvenței nu pare a fi benefică.

Întreruperea tratamentului

Abordarea pacienților care întrerup tratamentul cu Raptiva presupune monitorizarea lor atentă. În cazul recurenței sau exacerbării bolii, precum și în cazul pacienților care întrerup tratamentul cu

Raptiva și al pacienților care nu răspund la tratament, medicul curant trebuie să înceapă tratamentul cel mai adecvat al psoriazisului.

În cazul reluării tratamentului cu Raptiva, trebuie respectate aceleași recomandări prezentate la pct. „Doze și mod de administrare”. Reluarea tratamentului se poate asocia cu un răspuns scăzut sau inadecvat la administrarea Raptiva față de perioadele anterioare de tratament. Tratamentul poate fi continuat doar la pacienții care prezintă răspuns adecvat la tratament.

Categorii speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește profilul de siguranță sau eficacitate între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) și cei mai tineri. Deoarece există în general o incidență mai mare a infecțiilor la pacienții vârstnici, se recomandă luarea unor măsuri de precauție în cazul tratamentului vârstnicilor. Nu s-au studiat efectele administrării Raptiva la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică și de aceea acesta trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Pentru efectele asupra funcției hepatice vezi pct. 4.8.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Până în prezent nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune cu Raptiva.

Sunt disponibile puține date despre efectele vaccinării pacienților cărora li se administrează Raptiva. S-au studiat răspunsurile imune în timpul și după tratamentul cu Raptiva într-un studiu efectuat la 66 pacienți cu forme moderate de psoriazis în plăci. După vaccinarea rapel cu anatoxină tetanică (antigen de rapel), s-a păstrat capacitatea pacienților care efectuează tratament cu Raptiva de a prezenta un răspuns imun la anatoxina tetanică. După 35 zile de tratament cu Raptiva, proporția pacienților care efectuau tratament cu efalizumab și care au prezentat reacții pozitive ale testului cutanat pentru *Candida* s-a redus în mod semnificativ comparativ cu cea observată la grupul de pacienți cărora li s-a administrat placebo. Răspunsul imun umoral la un neo-antigen experimental (OX174) a fost redus în timpul tratamentului cu Raptiva dar a început să se normalizeze la 6 săptămâni după întreruperea tratamentului cu Raptiva și nu s-a demonstrat apariția toleranței. Un vaccin pneumococic administrat la 6 săptămâni după întreruperea tratamentului cu Raptiva a determinat rezultate normale. Primovaccinările efectuate în timpul tratamentului cu Raptiva pot induce titruri mai mici ale anticorpilor comparativ cu cele observate la subiecții netratați, dar semnificația clinică a acestui fapt nu este cunoscută. Pacienții nu trebuie să li se administreze vaccinuri vii și vii atenuate în timpul tratamentului cu Raptiva (vezi pct. 4.4).

Datorită mecanismului de acțiune al efalizumabului, efectele acestuia asupra sistemului imun pot fi potențate de către medicamentele imunosupresoare sistemice utilizate de obicei în tratamentul psoriazisului (vezi pct. 4.4).

S-a utilizat Raptiva în asociere cu corticosteroizii de uz local la pacienții cu psoriazis fără a se observa vreun efect neașteptat sau vreun efect benefic decelabil semnificativ al tratamentului asociat superior celui observat în cazul monoterapiei cu efalizumab.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

În general, se știe că imunoglobulinele traversează bariera feto-placentară. Nu există date adecvate privind utilizarea efalizumab la femeile gravide. Studiile la animale indică o afectare a funcției sistemului imun la pui (vezi pct. 5.3).

Raptiva nu trebuie administrat la femeile gravide.

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului.

Alăptare

Excreția efalizumabului în laptele matern nu a fost studiată la om; cu toate acestea, este de așteptat ca imunoglobulinele să fie excretate în laptele matern. De asemenea, s-a demonstrat că un anticorp

analog efalizumabului este excretat în laptele matern la șoarece. Femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Raptiva.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii cu privire la capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Conform mecanismului farmacologic de acțiune al efalizumabului, este de așteptat ca utilizarea Raptiva să nu afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse medicamentoase simptomatice (RAM) observate în timpul tratamentului cu Raptiva au fost ușoare până la moderate, în funcție de doza administrată: simptome acute asemănătoare gripei incluzând cefalee, febră, frisoane, greață și mialgii. În studiile clinice ample controlate cu placebo, s-au observat aceste reacții după 12 săptămâni de tratament la aproximativ 41% dintre pacienții cărora li s-a administrat cu Raptiva și la 24% dintre pacienții cărora li s-a administrat cu placebo. După începerea tratamentului, aceste reacții au fost, în general, mai puțin frecvente și au apărut în proporții egale cu cele observate la grupul la care s-a administrat placebo, începând după a treia injecție săptămânală.

S-au decelat anticorpi la efalizumab la doar 6% dintre pacienți. La acest număr mic de pacienți nu s-au observat diferențe privind profilul farmacocinetic, cel farmacodinamic, evenimentele adverse semnificative clinic sau eficacitatea clinică.

Mai jos se prezintă evenimentele adverse (Termeni preferați) observate în populația totală din cadrul studiilor clinice efectuate cu Raptiva, în funcție de frecvența apariției și conform sistemului de clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (>1/10)	Frecvente (>1/100, <1/10)	Mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100)	Rare (>1/10000, <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)	Frecvență necunoscută
Infecții și infestări						Meningită aseptică*, Infecții severe*, Infecție cu virusul JC care produce leucoencefalopatie multifocală progresivă *
Tulburări hematologice și limfatice	Leucocitoză și limfocitoză		Trombocitopenie			Anemie hemolitică mediată imun*
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții de hipersensibilitate				
Tulburări ale sistemului nervos			Paralizie facială (paralizie Bell)			Poliradiculoneuropatie inflamatorie*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale						Pneumonie interstițială*
Afecțiuni cutanate și ale		Psoriazis	Urticarie			Eritem polimorf*

țesutului subcutanat						
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralгии, artrită/artrită psoriazică (exacerbare/re crudescentă)				
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Simptome asemănătoare gripei incluzând febră, cefalee, frisoane, greață și mialgii	Dureri dorsale, astenie	Reacții la locul de injectare			
Investigații diagnostice		Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatică ale fosfatazei alcaline și ALT				

*Evenimente identificate în cadrul procesului de supraveghere ulterior punerii pe piață a medicamentului.

Profilul de siguranță a administrării la populația țintă așa cum este definită la pct. 4.1 este similar cu profilul de siguranță a administrării la toți pacienții care au efectuat tratament în timpul stadiului de dezvoltare clinică a Raptiva, așa cum este prezentat mai sus.

Informații suplimentare

Expunerea pe termen lung:

Analiza efectuată după utilizarea pe termen îndelungat a medicamentului la un număr de 339 pacienți cu psoriazis moderat până la sever, cărora li s-a administrat Raptiva în doză de 1 mg/kg și săptămână, din care 166 pacienți au fost tratați mai mult de 2 ani și până la 3 ani, nu a evidențiat diferențe semnificative între frecvențele de apariție a evenimentelor adverse comparativ cu cele apărute în cazul expunerii timp de 12 săptămâni la Raptiva.

Leucocitoză și limfocitoză:

În studiile clinice ample controlate cu placebo pe termen lung, 40-50% dintre pacienți au prezentat limfocitoză asimptomatică persistentă în timpul tratamentului cu Raptiva. Toate valorile au fost de 2,5-3,5 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normalului (LSN). După întreruperea tratamentului, numărul limfocitelor a revenit la valoarea inițială. S-au observat creșteri ușoare ale numărului total de neutrofile și eozinofile dar la un procent mic de pacienți.

Trombocitopenie:

În baza de date centralizată privind siguranța administrării Raptiva la 3291 pacienți la momentul aprobării, s-au inclus 9 cazuri (0,3%) de trombocitopenie, cu număr raportat al trombocitelor mai mic de 52000 celule/μl. Patru dintre acești pacienți au prezentat semne clinice de trombocitopenie. Pe baza determinărilor disponibile ale numărului de trombocite, numărul acestora a început să scadă între 8 și 12 săptămâni după administrarea primei doze de Raptiva la 5 dintre pacienți, dar la alți pacienți acesta a fost mai tardiv. La un singur pacient trombocitopenia a apărut la 3 săptămâni după întreruperea tratamentului. La tratamentul îndelungat de peste 3 ani, a fost observată o scădere mică și treptată a numărului de trombocite față de media normală. În aceeași populație au fost observate două cazuri de trombocitopenie severă (0,6%) cu debut rapid. (vezi pct. 4.4).

Psoriazis:

în primele 12 săptămâni ale studiilor controlate cu placebo, frecvența de apariție a evenimentelor adverse psoriazice a fost de 3,2% la pacienții cărora li s-a administrat Raptiva și de 1,4% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Dintre cei 3291 pacienți incluși în baza de date privind siguranța administrării, 39 pacienți (1,2%) au prezentat forma de psoriazis eritrodermic sau pustular. 17 dintre aceste evenimente au apărut după întreruperea tratamentului cu Raptiva, iar 22 au apărut în timpul tratamentului. În cazurile apărute în timpul tratamentului, majoritatea acestor evenimente (16/22) au apărut la pacienții care nu au prezentat răspuns terapeutic la administrarea Raptiva. Cazurile apărute după întreruperea tratamentului cu Raptiva au fost observate atât la pacienții care au prezentat cât și la cei care nu au prezentat răspuns terapeutic la administrarea Raptiva.

Artrită/Artrită psoriazică:

în primele 12 săptămâni ale studiilor controlate cu placebo, s-au observat artrită și exacerbarea sau recrudescența artritei la 1,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat Raptiva și dintre cei cărora li s-a administrat placebo. În aceste studii, incidența altor tipuri de evenimente adverse legate de artrită a fost similară între grupul la care s-a administrat Raptiva și grupul la care s-a administrat placebo.

Simptome asemănătoare gripei:

în studiile clinice ample controlate cu placebo, s-au raportat la aproximativ 20% dintre pacienți simptome asemănătoare gripei incluzând cefalee, frisoane, febră, greață și mialgii. Procentul pacienților la care s-au raportat simptome asemănătoare gripei a fost maxim după prima administrare și a scăzut cu mai mult de 50% după a doua administrare. Aceste simptome au diminuat apoi până la un procent comparabil cu cel observat la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cefaleea a fost cel mai frecvent dintre simptomele asemănătoare gripei. Nici unul dintre aceste simptome nu a fost sever și mai puțin de 5% au fost considerate severe. În general, mai puțin de 1% dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu Raptiva datorită simptomelor acute asemănătoare gripei.

Reacții de hipersensibilitate și alergice:

în studiile clinice ample controlate cu placebo, procentul pacienților care au prezentat un eveniment advers care sugerează hipersensibilitate, incluzând urticarie, erupții cutanate și reacții alergice a fost puțin mai mare în cazul grupului la care s-a administrat Raptiva (8%) decât în cazul grupului la care s-a administrat placebo (7%) (vezi pct. 4.4). În cazul tratamentului de lungă durată, frecvența reacțiilor adverse legate de hipersensibilitate nu au crescut.

Creșterea concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline:

în studiile clinice ample controlate cu placebo, aproximativ 4,5% dintre pacienți au prezentat creșteri persistente ale concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline în timpul tratamentului cu Raptiva, comparativ cu 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Toate valorile au fost de 1,5-3 ori mai mari decât LSN și au revenit la valorile inițiale după întreruperea tratamentului.

Creșterea concentrațiilor plasmatice ale ALT:

Aproximativ 5,7% dintre pacienți au prezentat creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale ALT în timpul tratamentului cu Raptiva comparativ cu 3,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Toate cazurile raportate au fost asimptomatice, iar valorile de 2,5 ori mai mari decât LSN nu au fost mai frecvente în cazul grupului la care s-a administrat Raptiva decât în cazul grupului la care se administrează placebo. Toate valorile au revenit la valorile inițiale după întreruperea tratamentului.

Infecții:

și alte tratamente care afectează funcția limfocitelor T s-au asociat cu un risc crescut de apariție a infecțiilor grave. În studiile clinice controlate cu placebo, frecvența de apariție a infecției la pacienții cărora li s-a administrat Raptiva a fost de aproximativ 27,3% față de 24% observată la pacienții cărora li s-a administrat placebo. În cadrul populației țintă din cadrul studiului IMP24011, frecvența de apariție a infecției la pacienții cărora li s-a administrat Raptiva a fost de aproximativ 25,7% față de 22,3% observată la pacienții cărora li s-a administrat placebo. În ceea ce privește infecțiile severe, incidența totală, atât în studiile controlate cât și în cele necontrolate cu durată de până la 12 săptămâni a fost de 2,8 la 100 pacienți/an în cazul pacienților cărora li s-a administrat Raptiva comparativ cu 1,4 la 100 pacienți/an în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo. Cele mai frecvente infecții

grave au fost pneumonia, celulita, infecțiile nespecifice și sepsisul. În cazul tratamentului de lungă durată, incidența infecțiilor grave a fost de 1,8 la 100 pacienți-ani. (vezi pct. .). Infecția cu virusul JC care determină LMP a fost raportată în perioada de supraveghere după punerea pe piață, la un pacient cu psoriazis care a primit Raptiva (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse de clasă

Tumori maligne și benigne:

Tratamentele care afectează sistemul imun se asociază cu o frecvență crescută de apariție a tumorilor maligne. În studiile clinice controlate cu placebo, incidența totală a tumorilor maligne (dintre care majoritatea au fost cancere cutanate altele decât melanomul malign) a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat Raptiva precum și la pacienții cărora li s-a administrat placebo. În plus, incidențele tumorilor specifice apărute la pacienții cărora li s-a administrat Raptiva au fost similare celor observate la pacienții cu psoriazis din grupul de control.

Pe parcursul timpului, nu s-a evidențiat un risc crescut de apariție a vreunei forme particulare de cancer, cu excepția neoplaziilor cutanate de alte tipuri decât melanom (0,3 comparativ cu 0,9/100 pacienți-ani, în tratamentul de scurtă și respectiv lungă durată) (vezi pct. 4.4).

Poliradiculoneuropatie inflamatorie:

S-au observat cazuri izolate, în cadrul procesului de supraveghere ulterior punerii pe piață a medicamentului. (Vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Într-un studiu clinic în care subiecții au fost expuși la doze mai mari de efalizumab (până la 10 mg/kg administrat intravenos), un subiect cărui i s-a administrat o doză de 3 mg/kg administrat intravenos a prezentat hipertensiune arterială, frisoane și febră în ziua administrării medicamentului studiat, care au făcut necesară spitalizarea. Un alt subiect cărui i s-a administrat o doză de 10 mg/kg administrat intravenos a prezentat vărsături severe după administrarea de efalizumab, care, de asemenea, au făcut necesară spitalizarea. În ambele cazuri, pacienții s-au vindecat complet, fără sechele. Administrarea subcutanată a unor doze de până la 4 mg/kg și săptămână, timp de 10 săptămâni, nu a determinat apariția nici unui efect toxic.

Nu se cunoaște antidotul pentru Raptiva sau vreun tratament specific al supradozajului cu Raptiva, altul decât întreruperea tratamentului și monitorizarea pacientului. În cazul producerii unui supradozaj, se recomandă monitorizarea atentă a pacientului și începerea imediată a tratamentului simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA21

Mecanism de acțiune

Efalizumabul este un anticorp monoclonal umanizat recombinant care se leagă specific de subunitatea CD11a LFA-1 (antigenul-1 asociat funcției limfocitului), o proteină de la suprafața leucocitelor.

Prin acest mecanism, efalizumabul inhibă legarea LFA-1 de ICAM-1, care interferează cu adeziunea limfocitelor T la alte tipuri de celule. LFA-1 este prezent pe limfocitele T activate, iar ICAM-1 este exprimat în exces pe suprafața celulelor endoteliale și a keratinocitelor de la nivelul plăcilor psoriazice. Prin prevenirea legării LFA-1/ICAM-1, efalizumabul poate ameliora semnele și simptomele psoriazisului prin inhibarea câtorva etape din cascada imunologică.

Efecte farmacodinamice

În studiile în care s-a utilizat o doză inițială de 0,7 mg/kg urmată de administrarea a 11 doze săptămânale a câte 1,0 mg/kg, efalizumabul a determinat reducerea maximă a exprimării CD11a pe

suprafața limfocitelor T circulante la aproximativ 15-30% din valorile determinate înainte de administrare și a saturat CD11a până când au rămas <5% din locurile de legare CD11a disponibile inițial. Efectul maxim a fost observat la 24-48 ore de la administrarea primei doze și s-a fost menținut între administrările săptămânale. Între săptămâna 5 și săptămâna 8 după administrarea celei de a 12-a și ultime doze de efalizumab de 1,0 mg/kg și săptămână, valorile CD11a au revenit într-un interval cuprinse între $\pm 25\%$ din valoarea inițială.

Un alt marker farmacodinamic, care corespunde mecanismului de acțiune al efalizumabului, a fost creșterea numărului total de leucocite circulante, observată în timpul tratamentului cu efalizumab. Creșterea numărului total a fost observată în decurs de 24 ore după administrarea primei doze, s-a menținut crescută în cazul administrărilor săptămânale și a revenit la valorile inițiale după încetarea tratamentului. Cea mai mare creștere a fost cea a numărului total de limfocite circulante. În studiile clinice, la pacienții cărora li s-a administrat Raptiva în doză de 1,0 mg/kg și săptămână, valoarea medie a numărului limfocitelor aproximativ s-a dublat față de valoarea inițială. Creșterea a afectat numărul limfocitelor T CD4, limfocitelor T CD8, limfocitelor B și al celulele NK, deși numărul celulele NK și CD4 a crescut mai puțin față de celelalte tipuri de celule. În cazul administrării subcutanate a dozei de 1 mg/kg și săptămână, valorile numărului de limfocite au revenit într-un interval până la 10% față de valoarea inițială, în 8 săptămâni după ultima doză administrată.

Eficacitate clinică

Nu s-a evaluat eficacitatea administrării Raptiva față de alte tratamente sistemice la pacienții cu psoriazis moderat până la sever în studii de comparație directă între Raptiva și alte tratamente sistemice. Rezultatele disponibile după 12 săptămâni de tratament în diferite populații indică un răspuns PASI 75 la Raptiva comparativ cu placebo la 22% până la 39% dintre pacienți (vezi Tabelul 2). Pe baza datelor de dezvoltare clinică generate (vezi Tabelul 1) și a experienței referitoare la administrarea pe termen lung, Raptiva se recomandă a fi utilizată la pacienții definiți la pct. 4.1.

Eșecul tratamentelor sistemice anterioare este definit ca răspuns insuficient (PASI < 50 sau EMG mai puțin bună), sau ca agravarea bolii pacienților aflați în tratament și cărora li s-a efectuat tratament adecvat pentru o perioadă suficient de lungă pentru a evalua răspunsul cu cel puțin fiecare din cele 3 terapii sistemice principale disponibile.

S-a demonstrat profilul de siguranță și eficacitate a administrării Raptiva la pacienții cu psoriazis în plăci, moderat până la sever, în 5 studii clinice randomizate, dublu orb, placebo controlate, în care s-au utilizat dozele recomandate (n=1742). Nu există date obținute în urma comparării administrării Raptiva cu alte tratamente sistemice pentru psoriazis. Cel mai mare studiu clinic IMP24011 (n=793) a inclus pacienți (n=526) a căror stare clinică nu a fost controlată de, nu au avut contraindicații, sau intoleranță la două sau mai multe tratamente sistemice, așa cum rezultă din antecedentele terapeutice pentru psoriazis ale acestora. În toate studiile, obiectivul principal a fost proporția pacienților cu o ameliorare $\geq 75\%$ a Ariei Psoriazice și a Scorului Indicelui de Severitate (un răspuns PASI 75) comparativ cu valoarea inițială când evaluarea s-a făcut la o săptămână după a 12-a săptămână de tratament continuu. Obiectivele finale secundare au inclus proporția subiecților care au atins un nivel Minim sau Fără Leziuni la evaluarea statică globală efectuată de către medic, Severitatea Tuturor Leziunilor (STL), proporția pacienților cu o ameliorare a scorului PASI $\geq 50\%$ (un răspuns PASI 50) comparativ cu valoarea inițială după 12 săptămâni de tratament, intervalul de timp în care s-a obținut procentul mediu de ameliorare PASI, ameliorarea Indicelui Dermatologic al Calității Vieții (IDCV), Evaluarea Simptomelor Psoriazice (ESP), evaluarea medicală globală (EMG) a modificărilor, modificarea componentei de consistență a PASI și modificarea ariei de suprafață corporală afectată.

În toate cele cinci studii, la pacienții randomizați în cadrul grupului căruia i s-a administrat Raptiva s-au obținut răspunsuri semnificativ mai bune statistic decât în grupul placebo din punctul de vedere al obiectivului. Aceleași rezultate au fost confirmate la pacienții care nu au corespuns indicațiilor altor terapii sistemice (vezi, mai jos, Tabelul 1).

Tabel 1			
Obiectivul principal: Proportia subiecților care au prezentat ameliorare PASI $\geq 75\%$ după 12 săptămâni de tratament (PASI 75)			
Populația de pacienți IMP24011	Placebo	Efalizumab ^a	
		1,0 mg/kg și săpt.	Efectul tratamentului [Î 95%]
Toți pacienții	4% (n=264)	31% (n=529) ^b	27% [22%, 32%]
Pacienții care nu au prezentat răspuns terapeutic adecvat la, au prezentat contraindicații la, sau prezintă intoleranță la două sau mai multe tipuri de tratament sistemic*	3% (n=184)	30% (n=342) ^b	27% [21%, 32%]
^a s-au comparat valorile p obținute la grupul la care s-a administrat efalizumab și la cel la care s-a administrat placebo utilizând regresia logistică ce include scorul PASI inițial, anterior tratamentului pentru psoriazis și regiunea geografică cu rol de covariabile. ^b p<0,001. * Așa cum rezultă din antecedentelor terapeutice ale pacienților cu psoriazis			

În toate cele cinci studii, pacienții randomizați din grupul Raptiva au obținut răspunsuri semnificativ mai bune statistic decât cei din grupul placebo din punct de vedere al obiectivului principal (răspuns PASI 75) (vezi Tabelul 2 de mai jos) și în ceea ce privește toate obiectivele secundare de eficacitate.

Tabel 2 Obiectivul primar: Proportia subiecților care au prezentat ameliorare PASI $\geq 75\%$ după 12 săptămâni de tratament (PASI 75)			
Studiu	Placebo	Efalizumab ^a	
		1,0 mg/kg și săpt.	Efectul tratamentului [Î 95%]
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: s-au comparat valorile p obținute la grupul la care s-a administrat efalizumab și la cel la care s-a administrat placebo utilizând regresia logistică ce include scorul PASI inițial, anterior tratamentului pentru psoriazis și regiunea geografică cu rol de covariabile. Alte studii: s-au comparat valorile p obținute la fiecare grup la care s-a administrat efalizumab și la cel la care s-a administrat placebo utilizând testul de exactitate Fisher în cadrul fiecărui studiu. ^b p<0,001. * Efalizumabul utilizat în studiu este produsul fabricat de Genentech			

În studiul ACD2058g și IMP24011 s-a evaluat timpul până la recădere (diminuarea cu $\geq 50\%$ a gradului de ameliorare) la pacienții care au fost clasificați ca prezentând răspuns terapeutic (ameliorarea PASI $\geq 75\%$) după 12 săptămâni de tratament. Mediana timpului până la recădere între pacienții care au prezentat răspuns PASI a fost între 58-74 zile după administrarea ultimei doze de Raptiva în perioada de început a tratamentului. În studiul IMP24011, aproximativ jumătate dintre pacienții (46,8%) care au prezentat răspuns parțial (ameliorare PASI de la 50% la 74%, în proporții egale la EMG bună) după 12 săptămâni de tratament cu Raptiva, au atins răspuns PASI 75 în săptămâna 24.

Tratamentul de lungă durată:

Datele în cazul tratamentului de lungă durată (mai mult de 12 săptămâni) au fost obținute de la 4311 pacienți în studii deschise necontrolate. Peste 600 pacienți au fost tratați pentru mai mult de 1 an, incluzând 166 pacienți tratați pentru mai mult de 2 ani și până la 3 ani. Aproximativ jumătate din pacienții tratați mai mult de 1 an au avut o rată de răspuns PASI 75 (când toate eșecurile au fost considerate ca lipsa răspunsului la tratament).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

După administrarea subcutanată de efalizumab, concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 1-2 zile. Compararea cu datele obținute în cazul administrării intravenoase a evidențiat o biodisponibilitate medie de aproximativ 50% în cazul utilizării dozei recomandate de 1 mg/kg și săptămână administrată subcutanat.

Distributie:

Starea de echilibru a fost obținută în săptămâna a 4-a de tratament. În cazul utilizării dozei de 1 mg/kg și săptămână (în prima săptămână utilizându-se o doză inițială de 0,7 mg/kg), media concentrațiilor plasmatice de efalizumab a fost de $11,1 \pm 7,9$ $\mu\text{g/ml}$. Determinările volumului de distribuție în compartimentul central după administrarea unică intravenoasă au fost de 110 ml/kg în cazul administrării dozei de 0,03 mg/kg și de 58 ml/kg în cazul utilizării dozei de 10 mg/kg.

Biotransformare:

Metabolizarea efalizumabului se face prin internalizare urmată apoi de degradare intracelulară ca o consecință fie a legării de CD11a de la suprafața celulelor, fie a endocitozei. Producții de degradare presupuși sunt peptide mici și aminoacizi care sunt eliminați prin filtrare glomerulară. Enzimele citocromului P450 precum și reacțiile de conjugare nu sunt implicate în metabolizarea efalizumabului.

Eliminare:

Efalizumab este eliminat, prin excreție saturabilă cu profil non-liniar (dependentă de doză). Clearance-ul efalizumabului la starea de echilibru este de 24 ml/kg și zi (cu o medie de 5-76 ml/kg și zi) în cazul administrării subcutanate a dozei de 1 mg/kg și săptămână.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 5,5-10,5 zile în cazul administrării subcutanate a dozei de 1 mg/kg și săptămână. T_{final} la starea de echilibru este de 25 zile (cu o medie de 13-35 zile). Greutatea este cel mai semnificativ factor covariabil care afectează clearance-ul efalizumabului.

Non-liniaritate:

Efalizumabul a prezentat o farmacocinetică non-liniară dependentă de doză, care poate fi explicată prin legarea specifică saturabilă de receptori de suprafață CD11a celulari. Se pare că clearance-ul mediat de receptor al efalizumabului a fost saturat când concentrația plasmatică a efalizumabului a fost de peste 1 $\mu\text{g/ml}$.

Prin analiza farmacocinetică a populației, s-a observat că greutatea afectează clearance-ul efalizumabului. Covariabilele ca valoarea inițială a PASI, numărul inițial al limfocitelor și vârsta au efecte modeste asupra clearance-ului; sexul și originea etnică nu influențează clearance-ul

efalizumabului. Nu s-a studiat farmacocinetica efalizumabului la copii. Nu s-a studiat efectul insuficienței renale sau hepatice asupra parametrilor farmacocinetici ai efalizumabului.

Anticorpul anti-efalizumab au fost decelați doar la 6% dintre pacienții evaluați. La acest număr mic de pacienți nu s-au observat diferențe ale parametrilor farmacodinamici sau farmacocinetici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efalizumabul nu determină reacții încrucișate cu formele de CD11a prezente la alte specii decât la om și la cimpanzei. De aceea, datele convenționale de siguranță non-clinică a administrării medicamentului sunt limitate și nu permit evaluarea amănunțită a profilului de siguranță. S-au observat efecte inhibitoare asupra răspunsului imun umoral și a celui dependent de celulele T. La puși de șoarece cărora li s-a administrat un anticorp analog al efalizumabului, s-a observat o scădere a imunității dependente de celulele T timp de până la cel puțin 11 săptămâni de viață. Această scădere a încetat să fie semnificativă numai la vârsta de 25 săptămâni.

Din alt punct de vedere, efectele observate în studiile non-clinice pot fi asociate efectului farmacologic al efalizumabului.

Într-un studiu de 6 luni cu tipul p53+/+ de șoareci sălbatici nu s-a observat apariția limfoamelor după 6 luni de tratament cu un anticorp analog al efalizumabului.

Nu s-au fost observate efecte teratogene la șoareci în cazul administrării medicamentului în perioada de organogeneză.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere pentru soluție injectabilă:

Polisorbat 20

Histidină

Clorhidrat de histidină monohidrat

Zahăr

Solvent:

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

Se recomandă utilizarea medicamentului imediat după reconstituire (vezi, de asemenea, pct. 6.4).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după prima deschidere și reconstituire. Dacă nu este utilizat imediat, perioada și condițiile de păstrare până în momentul utilizării devin responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2°C – 8°C, decât dacă reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate. Stabilitatea

fizico-chimică a medicamentului reconstituit a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 ore la 2°C – 8°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere:

Flacon de sticlă incoloră de tip I cu dop de cauciuc butilic și o capsă de sigilare din aluminiu fixat cu un capac „flip-off” din plastic.

Solvent:

Seringă preumplută din sticlă tip I.

Raptiva este disponibil în:

Cutii cu 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu solvent, 1 adaptor EasyMIX pentru reconstituire și 1 ac pentru administrare injectabilă.

Cutii cu 4 flacoane cu pulbere, 4 seringi preumplute cu solvent, 4 adaptoare EasyMIX pentru reconstituire și 4 ace pentru administrare injectabilă.

Cutii cu 12 flacoane cu pulbere, 12 seringi preumplute cu solvent, 12 adaptoare EasyMIX pentru reconstituire și 12 ace pentru administrare injectabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Raptiva este destinată unei singure utilizări.

Înainte de utilizare, conținutul unui flacon de Raptiva trebuie reconstituit cu solventul disponibil. Reconstituirea unui flacon de unică utilizare cu 1,3 ml din apa pentru preparate injectabile pusă la dispoziție are ca rezultat obținerea a aproximativ 1,5 ml soluție ce conține 100 mg/ml. Doza maximă disponibilă este de 125 mg/1,25 ml Raptiva.

Soluția trebuie reconstituită în maximum 5 minute. Soluția reconstituită este limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal și nu trebuie administrată în cazul în care conține particule sau nu este limpede.

Instrucțiunile pentru utilizare detaliate sunt prezentate în prospect.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londra E14 9TP
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 septembrie 2004

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL(II) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. PRODUCĂTORUL(II) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului(ilor) substanței biologice active

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

Numele și adresa producătorului(ilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU 1 FLACON ȘI 1 SERINGĂ PREUMPLUTĂ****CUTIE CU 4 FLACOANE ȘI 4 SERINGI PREUMPLUTE****CUTIE CU 12 FLACOANE ȘI 12 SERINGI PREUMPLUTE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Raptiva 100 mg/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Efalizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere conține o cantitate utilizabilă de efalizumab 125 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Polisorbat 20, histidină, clorhidrat de histidină monohidrat și zahăr.
Solvent: apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă.
1 seringă preumplută a 1,3 ml solvent.
1 adaptor EasyMIX pentru reconstituire.
1 ac pentru administrare injectabilă.

4 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă.
4 seringi preumplute a 1,3 ml solvent.
4 adaptoare EasyMIX pentru reconstituire.
4 ace pentru administrare injectabilă.

12 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă.
12 seringi preumplute a 1,3 ml solvent.
12 adaptoare EasyMIX pentru reconstituire.
12 ace pentru administrare injectabilă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza imediat după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se arunca orice soluție rămasă neutilizată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londra E14 9TP
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/291/001

EU/1/04/291/002

EU/1/04/291/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

raptiva 100 mg/ml

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ DE FLACON RAPTIVA 100 mg/ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Raptiva 100 mg/ml
Pulbere pentru soluție injectabilă
Efalizumab
Subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

125 mg utilizabil

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU SOLVENT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru utilizare cu Raptiva

Apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,3 ml în seringă preumplută

6. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Raptiva 100 mg/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă Efalizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Raptiva și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Raptiva
3. Cum să utilizați Raptiva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Raptiva
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE RAPTIVA ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Raptiva este un medicament sistemic utilizat în tratamentul psoriazisului. Tratamentele sistemice se efectuează prin administrarea pe cale orală sau injectabilă a medicamentelor care, astfel, sunt prezente și acționează în întreg corpul.

Raptiva este un medicament care conține efalizumab, fabricat prin intermediul biotehnologiei. Este produs prin inginerie genetică pe celule de mamifere. Efalizumabul este un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc și se leagă de alte proteine specifice ale corpului uman. Efalizumabul reduce inflamația la nivelul leziunilor psoriazice, ceea ce determină ameliorarea suprafețelor de piele afectate.

Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis cronic, în plăci, moderat până la sever, care nu răspund, prezintă contraindicație, sau intoleranță la alte tratamente sistemice care includ administrarea de ciclosporină, metotrexat și PUVA.

Această restricție a indicațiilor terapeutice ale Raptiva se bazează pe datele actuale de eficacitate a administrării acesteia și pe experiența limitată referitoare la administrarea pe termen lung a Raptiva.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI RAPTIVA

Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza orice medicament.

Nu utilizați Raptiva:

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la efalizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale Raptiva.
- Dacă aveți sau ați avut orice formă de cancer.
- Dacă aveți tuberculoză activă sau alte infecții severe. Simptomele care pot indica prezența unei infecții sunt: febră, răni, senzație de oboseală, probleme stomatologice, tuse severă care durează de mai mult de 2 săptămâni, durere în piept sau tuse cu sânge sau spută.
- Dacă aveți alte forme de psoriazis decât forma de psoriazis în plăci (cum sunt alte forme mai severe de psoriazis, așa cum au fost diagnosticate de către medicul dumneavoastră).

- Dacă vi s-a diagnosticat o tulburare a sistemului imunitar.

Este important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut una dintre afecțiunile menționate mai sus.

Aveți grijă deosebită când utilizați Raptiva

- Dacă observați apariția unor reacții de hipersensibilitate sau alergice așa cum sunt senzație de mâncărime pe tot corpul, urticarie, înroșirea pielii sau erupții pe piele, spuneți-i imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat spital.
- Puteți face foarte ușor infecții. Dacă faceți o nouă infecție sau observați orice modificare nouă sau brusc apărută în modalitatea de gândire, echilibru, putere, felul de a vorbi, a merge sau a vedea, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră. Acesta va decide dacă vă va monitoriza tratamentul sau dacă trebuie să nu mai utilizați Raptiva.
- Dacă faceți cancer în timpul tratamentului, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră, care decide dacă trebuie să nu mai utilizați Raptiva.
- Dacă observați apariția oricăror alte semne și simptome asociate anemiei (o scădere a numărului de celule roșii ceea ce poate determina paloarea pielii, slăbiciune sau îngreunarea respirației) în timpul tratamentului, vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră, care decide dacă trebuie să nu mai utilizați Raptiva.
- Dacă observați apariția oricăror alte semne și simptome asociate scăderii numărului de trombocite, cum sunt sângerări ușoare ale gingiilor, vânătăi sau puncte roșii pe piele, vă rugăm să îi spuneți imediat medicului dumneavoastră. Acesta va decide dacă vă va monitoriza tratamentul sau dacă trebuie să nu mai utilizați Raptiva.
- Unii pacienți au avut reacții incluzând dureri de cap, febră, greață și vărsături în primele două zile după administrarea primelor două injecții. Aceste reacții au fost, în mare măsură, ușoare până la moderate. Dacă observați că oricare dintre aceste reacții nu dispăre după a doua injecție, informați-vă medicul.
- Dacă întrerupeți tratamentul cu Raptiva (și aceasta se aplică în special pacienților care nu răspund la tratament), psoriazisul se poate agrava în mod semnificativ. Medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze și să vă prescrie tratamentul adecvat.
- Dacă observați agravarea psoriazisului sau dacă apare artrita, vă rugăm să vă informați medicul. Acesta va decide dacă trebuie să nu mai utilizați Raptiva sau dacă trebuie să continuați tratamentul sub supraveghere atentă.
- Dacă trebuie să fiți vaccinat, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră. Anumite tipuri de vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Raptiva. S-ar putea să fie necesar să întrerupeți tratamentul cu Raptiva cu 8 săptămâni înainte de vaccinare.
- Dacă aveți modificări neașteptate de greutate, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră. Acesta calculează doza corectă în raport cu noua dumneavoastră greutate.

Informați-vă medicul dacă aveți insuficiență renală sau hepatică.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să fiți vaccinat (vezi „Aveți grijă deosebită când utilizați Raptiva”).

S-ar putea să fiți mai vulnerabil la infecții în timpul tratamentului cu Raptiva (vezi „Aveți grijă deosebită când utilizați Raptiva”); acest efect poate fi crescut de alte medicamente utilizate pentru tratamentul psoriazisului și care vă fac și ele mai vulnerabil la infecții. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă utilizați și alte medicamente pentru tratamentul psoriazisului. Raptiva poate fi utilizată în asociere cu corticosteroizi cu administrare locală.

Sarcina

Nu se cunoaște dacă Raptiva poate afecta în mod negativ fătul sau dacă poate afecta capacitatea femeii de a rămâne gravidă. De aceea, dacă sunteți gravidă, discutați imediat cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți în perioada fertilă, vă sfătuim să nu rămâneți gravidă și să utilizați metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Raptiva.

Alăptarea

Este posibil ca efalizumabul să fie excretat în laptele matern la om. Dacă alăptați, medicul dumneavoastră vă poate sfătui fie să întrerupeți alăptarea, fie să întrerupeți tratamentul cu Raptiva în perioada alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se așteaptă ca utilizarea Raptiva să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI RAPTIVA

Utilizați întotdeauna Raptiva exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, dacă nu sunteți sigur.

Doze pentru adulți (18-64 ani) și vârstnici (≥ 65 ani)

Doza uzuală inițială este de o singură injecție a 0,7 mg/kg urmată apoi de injecții săptămânale a 1,0 mg/kg. Medicul dumneavoastră vă va spune câtă soluție trebuie să injectați. Durata tratamentului este de 12 săptămâni. Tratamentul poate fi continuat doar la pacienții care răspund la acesta; medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre modul în care răspundeți la tratament.

Mod și cale de administrare

Raptiva se injectează numai sub piele (subcutanat). Raptiva este pentru administrare unică. Injecția poate fi autoadministrată sau administrată de către o altă persoană, de exemplu un membru al familiei sau medicul dumneavoastră. Trebuie să continuați administrarea injectabilă a Raptiva atâta timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

Flaconul cu pulbere este fabricat astfel încât să poată fi reconstituit (amestecat) cu solventul pus la dispoziție.

Dacă administrați Raptiva, vă rugăm să citiți cu atenție următoarele instrucțiuni pe care apoi să le urmați pas cu pas:

- Spălați-vă pe mâini. Este important ca mâinile precum și toate obiectele utilizate să fie cât mai curate posibil.
- Scoateți Raptiva din frigider și pregătiți pe o suprafață curată tot ce aveți nevoie:
 - o un flacon cu pulbere Raptiva
 - o o seringă preumplută care conține solventul
 - o un adaptor EasyMIX pentru reconstituire
 - o două tampoane de vată îmbibate cu alcool medicinal
 - o un ac pentru administrarea injectabilă subcutanată și
 - o un recipient pentru obiecte ascuțite
- Îndepărtați capacul protector al flaconului de Raptiva și pe cel al seringii preumplute cu solvent. Stergeți partea superioară a flaconului cu un tampon cu alcool.
- Ținând EasyMIX de învelișul exterior, trageți cu atenție și îndepărtați filmul protector utilizând urechiușa ajutătoare. Astfel se va expune vârful de plastic, pe care îl veți folosi să perforați flaconul. Nu trebuie să atingeți această zonă.
- Ținând EasyMIX de învelișul exterior, așezați-l pe vârful flaconului, apoi apăsați astfel încât vârful de plastic să perforzeze dopul de cauciuc al flaconului.

- Asigurați-vă că adaptorul EasyMIX este bine atașat la flacon, înainte de a-i îndepărta învelișul exterior.



- Îndepărtați capacul care protejează vârful seringii preumplute.
- Atașați seringă preumplută care conține solvent la adaptorul EasyMIX printr-o mișcare de împingere și răsucire.

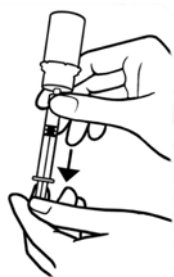


- Împingeți foarte lent pistonul seringii preumplute pentru a injecta tot solventul în flaconul cu Raptiva.
- Fără a îndepărta seringă, rotiți ușor flaconul pentru a se dizolva medicamentul în solvent.

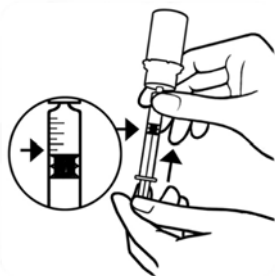


Nu agitați (agitarea face ca soluția de Raptiva să formeze spumă). În general, reconstituirea durează mai puțin de 5 minute. După ce pulberea s-a dizolvat, verificați dacă soluția injectabilă obținută prezintă particule sau modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la galben pal și să nu conțină particule. Nu trebuie adăugat nici un alt medicament la soluția care conține Raptiva, iar soluția de Raptiva nu trebuie reconstituită cu alți solvenți.

- Răsturnați flaconul cu seringă încă atașată. Trageți soluția ușor în seringă, luând mai mult decât doza de care aveți nevoie. În flacon pot rămâne câteva bule de aer sau puțină spumă. Cu seringă încă atașată la flacon, verificați dacă au rămas bule de aer în seringă.
- Loviți ușor seringă pentru a face ca bulele de aer să se ridice în partea superioară a seringii.



- Împingeți ușor pistonul seringii până în dreptul marcajului care indică doza corectă care trebuie administrată. Astfel se împing și bulele de aer din seringă în flacon. Dacă ați împins prea multă Raptiva înapoi în flacon, repetați procesul de aspirare și continuați.



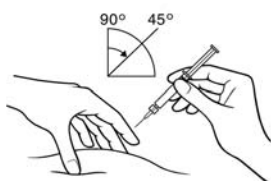
- Verificați dacă aveți doza corectă, apoi îndepărtați seringă din adaptorul EasyMIX cu o mișcare de răsucire și tragere.

Acum sunteți gata să atașați acul pentru injectare.

- Luați acul de injectare și, cu capacul protector încă la locul lui, răsuciți-l pe vârful seringii.

Acum sunteți gata să alegeți și să pregătiți locul de injectare. Medicul dumneavoastră sau asistenta v-au sfătuit deja unde să injectați medicamentul. Locurile pentru autoadministrare includ fesele, coapsele, abdomenul sau brațele. Locurile de injectare trebuie alternate prin rotație.

- Ștergeți locul ales pentru injectare cu un tampon îmbibat cu alcool medicinal. Îndepărtați capacul de pe acul de injectare.
- Injectați imediat soluția după cum urmează: Prindeți ferm între degete pielea din locul ales și introduceți acul sub un unghi de 45°-90°, folosind o mișcare rapidă. Injectați sub piele, așa cum ați fost învățat. Nu injectați direct într-o venă. Trageți foarte ușor pistonul înapoi. Dacă apare sânge în seringă înseamnă că acul a pătruns într-un vas de sânge. Nu injectați, ci scoateți acul și repetați injectarea. Injectați soluția, prin apăsarea ușoară a pistonului seringii. Așteptați atâta timp cât este necesar pentru a injecta toată soluția. Scoateți imediat acul și ștergeți pielea cu un tampon îmbibat cu alcool medicinal, prin mișcări circulare.



- Aruncați toate obiectele utilizate: După efectuarea injecției, aruncați imediat toate acele și obiectele de sticlă goale într-un recipient pentru obiecte ascuțite. Orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Raptiva

Dacă ați injectat mai multă soluție Raptiva decât v-a recomandat medicul dumneavoastră, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului. Se recomandă să fiți monitorizat pentru a se observa orice semne și simptome de reacții adverse și a se institui imediat un tratament simptomatic adecvat.

Dacă uitați să utilizați Raptiva

Nu administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră dacă ați uitat să administrați 2 sau mai multe doze de Raptiva.

Dacă încetați să utilizați Raptiva

Dacă întrerupeți tratamentul cu Raptiva, fără tratament de substituție, psoriazisul se poate înrăutăți semnificativ (vezi „Aveți grijă deosebită când utilizați Raptiva”).

În cazul reluării tratamentului cu Raptiva, este necesar să urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră. Reluarea tratamentului poate fi asociată cu un răspuns mai slab sau inadecvat la administrarea Raptiva comparativ cu perioadele anterioare de tratament. Tratamentul trebuie continuat numai dacă se observă un răspuns adecvat. Medicul dumneavoastră vă va sfătui ce să faceți dacă se observă un răspuns terapeutic slab sau o înrăutățire a bolii (vezi „Aveți grijă deosebită când utilizați Raptiva”).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Raptiva poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse prezentate în acest paragraf sunt precizate în funcție de frecvența cu care pot să apară. În acest scop, s-a utilizat următoarea clasificare:

- Foarte frecvente: reacții adverse care pot să apară la mai mult de 1 din 10 pacienți;
- Frecvente: reacții adverse care pot să apară la 1 până la 10 din 100 pacienți;
- Mai puțin frecvente: reacții adverse care pot să apară la 1 până la 10 din 1000 pacienți;
- Rare: reacții adverse care pot să apară la 1 până la 10 din 10000 pacienți;
- Foarte rare: reacții adverse care pot să apară la mai puțin de 1 din 10000 pacienți.

Raptiva poate determina simptome asemănătoare gripei, ușoare până la moderate, incluzând dureri de cap, frisoane, greață, dureri musculare și ocazional febră în decurs de 48 ore după administrarea injecției cu Raptiva. Aceste simptome sunt foarte frecvente și apar cel mai adesea după primele două doze și scad în intensitate pe durata tratamentului. Dacă unul dintre aceste simptome este sever sau persistă, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră. În studiile clinice, reacțiile adverse vizibile la locul injectării și durerile la injectare au fost mai puțin frecvente.

Spuneți-i medicului dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat spital și opriți imediat administrarea Raptiva dacă:

- Observați o reacție de hipersensibilitate severă sau reacții alergice, cum sunt anafilaxia. Simptomele reacțiilor alergice sunt frecvente și includ în general senzație de mâncărime a pe corp, urticarie, înroșirea pielii sau erupție pe piele. Anafilaxia este o reacție mult mai severă ce poate include amețeli, vărsături, tensiune arterială scăzută și dificultăți de respirație. Este necesară îngrijirea medicală de urgență deoarece reacțiile alergice severe vă pot pune în pericol viața.
- Observați simptome ale scăderii numărului de trombocite cum sunt sângerările ușoare ale gingiilor, vânătăi sau puncte roșii pe piele. Aceste simptome sunt mai puțin frecvente.
- Observați semne de tulburare nervoasă, cum sunt furnicături sau senzație de slăbiciune la nivelul picioarelor sau brațelor sau modificări noi ori brusc apărute în modalitatea de gândire, echilibru, putere sau felul de a vorbi, a merge sau a vedea.
- Observați dureri severe de cap, însoțite de rigiditate a cefei. Aceasta poate să apară rar și în special la începutul tratamentului.
- Dacă sunteți diagnosticat cu cancer.
- Dacă apare o erupție pe piele difuză sau bășici în cavitatea bucală.

Spuneți-i medicului dumneavoastră și discutați cu acesta despre starea dumneavoastră generală de sănătate dacă observați oricare dintre următoarele:

- Dureri de spate, dureri articulare, dureri de cap, vărsături, stare de slăbiciune, oboseală sau erupții pe piele. Aceste reacții adverse frecvente nu au fost asociate în mod cert cu administrarea Raptiva dar au fost observate în timpul tratamentului cu Raptiva. Medicul dumneavoastră poate dori să vă examineze mai atent și vă poate cere să efectuați teste de sânge.
- Febră sau dacă credeți că aveți o infecție. Raptiva afectează sistemul imunitar, ceea ce poate crește semnificativ riscul de boli infecțioase sau poate reactiva o infecție veche. Infecțiile sunt foarte frecvente.
- Recăderea, accentuarea, agravarea intensă a psoriazisului sau înroșirea, inflamația plăcilor psoriazice, uneori cu umflarea brațelor, picioarelor sau inflamația articulațiilor, în special după întreruperea Raptiva. Aceste reacții adverse sunt frecvente.
- Îngreunarea respirației sau orice alte dificultăți de respirație.
- Semne de paralizie facială, de obicei pe o parte a feței (cum ar fi slăbiciunea mușchilor faciali și aspectul flasc al buzelor) posibil precedate de durere la nivelul urechii. În general, pacienții cu paralizie facială își revin în câteva săptămâni fără un tratament specific.

Rezultatele anumitor teste de laborator pot fi modificate, cum sunt numărul celulelor albe sau roșii (incluzând leucocitele și limfocitele) precum și fosfataza alcalină și valorile ALT (valorile sanguine de laborator). În general, aceste modificări care se pot asocia cu utilizarea Raptiva, pot fi detectate numai prin teste de sânge.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ RAPTIVA

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

A nu se utiliza Raptiva după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutia de carton după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se utiliza Raptiva dacă observați că soluția nu este limpede sau conține particule.

Pentru a menține sterilitatea, Raptiva trebuie utilizată imediat după prima deschidere și reconstituire.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați-vă farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri ajută la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Raptiva

- Substanța activă este efalizumab, fiecare flacon conține o cantitate care poate fi utilizată de efalizumab de 125 mg.
- Celelalte componente sunt polisorbit 20, histidină, clorhidrat de histidină monohidrat și zahăr.
- Fiecare seringă preumplută cu solvent conține o cantitate suficientă de apă pentru preparate injectabile pentru a prepara soluția injectabilă.

Cum arată Raptiva și conținutul ambalajului

Raptiva se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Pulberea este albă până la crem iar solventul este un lichid incolor. Produsul este disponibil în cutii cu 1 flacon cu pulbere, 1

seringă preumplută, 1 adaptor EasyMIX pentru reconstituire, 1 ac pentru administrare injectabilă, în cutii cu 4 flacoane cu pulbere, 4 seringi preumplute, 4 adaptoare EasyMIX pentru reconstituire, 4 ace pentru administrare injectabilă și în cutii cu 12 flacoane cu pulbere, 12 seringi preumplute, 12 adaptoare EasyMIX pentru reconstituire și 12 ace pentru administrare injectabilă. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londra E14 9TP
Marea Britanie

Producător

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Zděbradská 72
CZ-251 01 Říčany- 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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

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

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 Ljubljana, 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

Acest prospect a fost aprobat în

Produsul medicinal nu mai este autorizat